

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 32 / 2021



Epidemiology
Hygiene
Infectious diseases

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Эпидемиология (2) Гигиена Инфекционные болезни



- Инфекционные заболевания
- Эпидемиология
- Паразитология
- Профилактика
внутрибольничных инфекций
- ИСМП

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

ПЕРВЫЙ АНАЛИЗАТОР ДЛЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРОБ МОЧИ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

HB&L - первый анализатор для бактериологического скрининга проб мочи, стерильных и нестерильных жидкостей и других биологических проб.



Запатентованная технология, основанная на методе **лазерного светорассеяния**, позволяет обнаружить с **высокой чувствительностью** и **специфичностью** наличие только живых бактерий в пробе.

HB&L контролирует все стадии исследования пробы, от внесения в специальную высокопитательную среду, до получения кривых роста микроорганизмов в **режиме реального времени** и подсчета в **КОЕ/мл**.

Инкубация всех проб происходит в питательной среде при 37°C, при этом осуществляется **обнаружение только живых бактерий**, тогда как влияние не размножающихся компонентов пробы, таких как эритроциты, лейкоциты, мертвые клетки и кристаллы солей, устранено за счет холостого считывания в начале анализа. Функция **МакФарланд-монитор** определяет мутность бактериальной суспензии. После достижения бульоном с культурой мутности **0,5 по МакФарланду** анализатор оповещает визуальным и звуковым сигналами о готовности суспензии к дальнейшему тестированию на чувствительность к антибиотикам, без дополнительных стадий разведения. Каждая позиция ротора **HB&L** независима и анализируется отдельно в соответствии с типом пробы, временем инкубации, профилем тестирования, аналитическим протоколом и пороговым значением.

Доступны **две модификации HB&L**: на 120 и 60 флаконов.

Образцы биологических проб для скрининга:

Моча
 Мокрота
 Оротрахеальный аспират
 Бронхоальвеолярный лаваж
 Спинномозговая жидкость
 Плевральная жидкость
 Синовиальная жидкость
 Асцитическая жидкость
 Перитонеальная жидкость
 Центральные венозные катетеры
 Пробы сред для транспортировки роговицы



Операционная система Windows™

HB&L Кат. номер SI 190.300

HB&L Light Кат. номер SI 190.300L



ТЕСТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ



Посев мочи

3 часа, порог 30 000 КОЕ/мл



Посев биол. жидкостей человека (БЖЧ)

6 часов, порог <50 КОЕ/мл



Посев специфических проб

6 часов, порог <50 КОЕ/мл





Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Эпидемиология, гигиена,
инфекционные болезни»

Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 42 выпуска в год.

Подписано в печать 15.12.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Особенности течения гриппа при сочетании с другими вирусами у детей
С. В. Николаева, Ю. Н. Хлыпова, Е. К. Шушакова, Н. А. Мешкова, Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова
- 10 *Clostridium perfringens* – антибиотико-ассоциированные и спорадические диареи у детей: возрастные, анамнестические и клинико-лабораторные характеристики
А. С. Кветная, Л. И. Железова
- 16 Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар
Е. К. Шушакова, Н. А. Мешкова, Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова
- 20 Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита
З. В. Москвина, М. С. Евдокимов, Л. Г. Спивак
- 26 Подходы к терапии рецидивирующей экземы в практике врача-терапевта (клинический пример)
Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова
- 30 Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса
С. С. Байрамова, О. В. Цыганкова, К. Ю. Николаев, О. В. Тузовская
- 35 Значение грампозитивной флоры в этиологии нозокомиальных инфекций для определения рациональной антибактериальной терапии
А. Е. Ермилин, Н. В. Теплова, С. С. Постников, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, П. А. Татаринов
- 41 Сравнительная оценка риска развития гнойно-септических инфекций у детей после операций на открытом и закрытом сердце по поводу врожденных пороков
Л. Г. Кудрявцева, П. В. Лазарьков, В. И. Сергеев
- 44 Сравнение клинической и экономической эффективности ускоренного исследования стерильности внутрисосудистых катетеров и дренажей
В. Г. Кормилицына, В. Г. Залетаева, С. О. Шарапенко, Р. Ш. Саидгареев, М. Ю. Синяк, Н. И. Габриэлян
- 48 Стандартные операционные процедуры в работе сестринского персонала как способ профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи
О. А. Орлова, Я. С. Габоян, А. И. Пивкина
- 56 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных *Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Акимкин В. Г., Фельдблюм И. В., Алимов А. В., Сергеев А. Г. Современные подходы к прогнозированию эпидемиологической ситуации по заболеваемости энтеровирусным менингитом. *Медицинский алфавит*. 2020; (18): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-7-12>.

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

**'Epidemiology, Hygiene, Infectious
diseases' Project Manager**

Tatyana Chikmarova
medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 42 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 December 2021.
© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Features of influenza's course in combination with other viruses in children**
S. V. Nikolaeva, Yu. N. Khlypovka, E. K. Shushakova, N. A. Meshkova, D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova
- 10 **Clostridium perfringens – antibiotic-associated and sporadic diarrhea in children: age, anamnestic and clinical and laboratory features**
A. S. Kvetnaya, L. I. Zhelezova
- 16 **Importance of herpes simplex virus in development of infertility in married couples**
E. K. Shushakova, N. A. Meshkova, D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova
- 20 **Results of open prospective study of clinical assessment of efficacy and safety of Nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis**
Z. V. Moskvina, M. S. Evdokimov, L. G. Spivak
- 26 **Approaches to treatment of recurrent eczema in practice of general practitioner (clinical example)**
D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova
- 30 **Clinical importance of determination of procalcitonin in diagnosis of sepsis**
S. S. Bayramova, O. V. Tsygankova, K. Yu. Nikolayev, O. V. Tuzovskaya
- 35 **Significance of gram-resistant flora in etiology of nosocomial infections in determining rational antibiotic therapy**
A. E. Ermilin, N. V. Teplova, S. S. Postnikov, M. N. Kostyleva, A. N. Gratzhianskaya, P. A. Tatarinov
- 41 **Comparative assessment of risk of development of purulent septic infections in children after open and closed cardiac operations for congenital diseases**
L. G. Kudryavtseva, P. V. Lazarkov, V. I. Sergevnin
- 44 **Comparison of clinical and cost effectiveness of accelerated study of sterility of intravascular catheters and drains**
V. G. Kormilitsyna, V. G. Zaletaeva, S. O. Sharapchenko, R. Sh. Saidgareev, M. Yu. Sinyak, N. I. Gabrielyan
- 48 **Standard operating procedures in work of nursing staff as way to prevent infections associated with provision of medical care**
O. A. Orlova, Ya. S. Gaboyan, A. I. Pivkina
- 56 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Akimkin V. G., Feldblum I. V., Alimov A. V., Sergeev A. G. Up-to-date approaches to forecast of epidemiological situation with incidence of enteroviral meningitis. *Medical alphabet*. 2020; (18): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-7-12>.

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»

Главный редактор серии «Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»

Акимкин Василий Геннадьевич (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Брико Николай Иванович (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН, директор института общественного здоровья, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Бурцева Елена Ивановна (Москва), д.м.н., проф., зав. лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Ежлова Елена Борисовна (Москва), к.м.н., зам. руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор)

Козлов Роман Сергеевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колосовская Елена Николаевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. отделом санитарно-эпидемиологического надзора за госпитальной инфекцией ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Королева Ирина Станиславовна (Москва), д.м.н., проф., зав. лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Кузин Александр Александрович (Санкт-Петербург), д.м.н., рук. кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Малеев Виктор Васильевич (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН, советник директора ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Орлова Оксана Анатольевна (Москва), д.м.н., врач-эпидемиолог ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Покровский Вадим Валентинович (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Припутневич Татьяна Валерьевна (Москва), д.м.н., директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Руженцова Татьяна Александровна (Москва), д.м.н., научный редактор направления «Инфекционные болезни» серии «Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни» журнала «Медицинский алфавит», зам. директора ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Селькова Евгения Петровна (Москва), д.м.н., проф., г.н.с., рук. лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Тутельян Алексей Викторович (Москва), д.м.н., член-корр. РАН, зав. лабораторией профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Углева Светлана Викторовна (Москва), д.м.н., консультант организационно-методического отдела ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Федорова Людмила Самуиловна (Москва), д.м.н., проф., зав. лабораторией проблем дезинфекции ФБУН «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора

Фельдблюм Ирина Викторовна (г. Пермь), д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Шилова Маргарита Викторовна (Москва), д.м.н., акад. АНО «АМТН», проф. кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, член диссертационного совета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шулакова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., в.н.с. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DMSci (habil.),
professor, RAS acad., Central Research Institute
of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), professor,
Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, Vice President of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for
Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci
corr. member, Central Research Institute of Dental
and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*),
DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President
of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor,
Russian National Research Medical University n.a.
N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian
Medical Academy for Continuing Professional Education
(Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute
(Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Epidemiology, Hygiene, Infectious diseases' series

Editor-in-Chief **Akimkin Vasily G.**, DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Briko Nikolay I., DMSci (habil.), professor, RAS acad., First Moscow
State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Burtseva Elena I., DMSci (habil.), professor, National Research
Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary
academician N.F. Gamaleya (Moscow, Russia)

Yezhlova Elena B., PhD Med (habil.), Federal Service for Supervision
of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Moscow, Russia)

Kozlov Roman S., DMSci (habil.), professor, RAS corresponding
member, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)

Kolosovskaya Elena N., DMSci (habil.), professor, Department of
Sanitary and Epidemiological Surveillance of Hospital Infection of
the Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov (Saint Petersburg,
Russia)

Koroleva Irina S., DMSci (habil.), professor, Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Kuzin Alexander A., DMSci (habil.), Military Medical Academy
n.a. S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

Maleev Victor V., DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central
Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Orlova Oksana A., DMSci (habil.), National Medical and Surgical
Centre n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Pokrovsky Vadim V., DMSci (habil.), professor, RAS acad., Specialized
Research Laboratory for Epidemiology and AIDS Prevention
of Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Priputnevich Tatiana V., DMSci (habil.), Institute of Microbiology,
Antimicrobial Therapy and Epidemiology of National Medical
Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
n.a. academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Ruzhentsova Tatiana A., DMSci (habil.), scientific editor
of 'Infectious Diseases' direction of 'Epidemiology, hygiene,
infectious diseases' series of 'Medical Alphabet' journal, Moscow
Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a.
G.N. Gabrichevsky (Moscow, Russia)

Sel'kova Evgeniya P., DMSci (habil.), professor, Moscow
Research Institute of Epidemiology and Microbiology
n.a. G.N. Gabrichevsky (Moscow, Russia)

Tutelyan Alexey V., DMSci (habil.), RAS corr. member, Central
Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Uglyova Svetlana V., DMSci (habil.), Central Research Institute
of Epidemiology (Moscow, Russia)

Fedorova Lyudmila S., DMSci (habil.), professor, Research Institute
for Disinfectology (Moscow, Russia)

Feldblum Irina V., DMSci (habil.), professor, Perm State Medical
University n.a. E.A. Wagner (Perm, Russia)

Shilova Margarita V., DMSci (habil.), professor, AMTS acad., First
Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Shulakova Nadezhda I., DMSci (habil.), Central Research Institute
of Epidemiology (Moscow, Russia)

Особенности течения гриппа при сочетании с другими вирусами у детей

С. В. Николаева¹, Ю. Н. Хлыповка¹, Е. К. Шушакова¹, Н. А. Мешкова²,
Д. А. Хавкина³, П. В. Чухляев³, Т. А. Руженцова^{3,4}

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

⁴Филиал ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“» в г. Москве

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить частоту и лабораторные особенности пневмоний у детей при сочетании гриппа с другими респираторными вирусами.

Материалы и методы. Обследовано 72 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в профильный стационар в 2017–2019 годах с выявленным гриппом А (72%) или В (28%). В основную группу вошли 36 пациентов, у которых было лабораторно подтверждено сочетание гриппа с другими респираторными вирусами, а в группу сравнения – 36 пациентов, у которых грипп был единственным обнаруженным возбудителем.

Результаты. Анализ частоты развития осложнений показал, что в основной группе пневмония развивалась достоверно чаще – у 22% (8 детей), а в группе сравнения – у 6% (2 детей), $p < 0,05$.

Выводы. 1) Сочетание гриппа с другими респираторными вирусами представляет собой фактор риска развития пневмонии у детей. 2) При пневмониях, развивающихся на фоне гриппа, в том числе при сочетании с другими респираторными вирусами, не отмечается существенных сдвигов по показателям клинического анализа крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грипп, острая респираторная вирусная инфекция, острая респираторная инфекция, пневмония, сочетанная этиология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of influenza's course in combination with other viruses in children

S. V. Nikolaeva¹, Yu. N. Khlypovka¹, E. K. Shushakova¹, N. A. Meshkova²,
D. A. Khavkina³, P. V. Chukhliayev³, T. A. Ruzhentsova^{3,4}

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

⁴Moscow Medical University 'REAVIZ', Moscow, Russia

SUMMARY

The objective. To evaluate the frequency and laboratory characteristics of pneumonia in children when influenza is combined with other respiratory viruses.

Materials and methods. We examined 72 children aged 1 month to 17 years who were hospitalized in a specialized hospital in 2017–2019 with influenza type A (72%) or B (28%). The main group included 36 patients who had a laboratory-confirmed combination of influenza with other respiratory viruses, and the comparison group included 36 cases in which influenza was the only pathogen detected.

Results. The analysis of the frequency of complications showed that in the main group, pneumonia developed significantly more often – in 22% (8 children), and in the comparison group – in 6% (2 children), $p < 0.05$.

Conclusions. 1) The combination of influenza with other respiratory viruses is a risk factor for the development of pneumonia in children. 2) There are no significant changes in the indicators of clinical blood analysis in pneumonia developing against the background of influenza, including in combination with other respiratory viruses.

KEY WORDS: influenza, acute respiratory viral infection, acute respiratory infection, pneumonia, combined etiology.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) на сегодняшний день по-прежнему остаются наиболее распространенной патологией во всех возрастных группах. Несмотря на большое число случаев легкого течения, еще до распространения новой коронавирусной инфекции было известно, что респираторные инфекции нередко приводят к развитию различных осложнений, формированию соматической патологии или обострению уже имеющихся у пациента хронических заболеваний

[1, 2]. Исследования показали, что вероятность обострения ишемической болезни сердца при развитии ОРИ возрастает примерно в пять раз [2–5]. В публикациях было особо подчеркнуто, что формирование острого инфаркта миокарда возможно не только в пожилом возрасте, но и у молодых. Очевидно, что потери здоровья населения от ОРИ велики. По оплатам больничных листов, расходам на необходимую диагностику и лечение, потерям, связанным с отсутствием сотрудника

на рабочем месте, подсчитанный экономический ущерб для РФ за 2019 год составил 518 миллиардов рублей¹.

Несмотря на постоянное развитие медицинских технологий, внедрение в практику новых препаратов, вопросы диагностики и терапии респираторных инфекций разработаны все еще недостаточно. Эти проблемы ярко подчеркнула пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*. Отсутствие эффективных схем терапии и профилактики привело к значительному числу осложнений и летальных исходов от COVID-19 во многих странах мира.

До пандемии среди циркулирующих возбудителей респираторных инфекций основным лидером по частоте развития осложнений и летальных исходов в течение многих лет был грипп [6, 7]. Именно с ним было связано большинство случаев респираторного дистресс-синдрома у взрослых, шоковых состояний, миокардитов, поражений головного мозга. Дополнительные обследования детей и подростков с устойчивыми проявлениями слабости, вялости, утомляемости, сердцебиений после завершения курса лечения нередко выявляют признаки воспалительных изменений в сердечной мышце [7]. Однако для подтверждения диагноза нередко требуются высокотехнологичные методы, в том числе магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолинием, что труднодоступно для многих территорий РФ. В течение многих лет было известно, что присоединение других возбудителей сопровождается риском более длительного и более тяжелого течения. Это может происходить как в результате суммирования вирусной нагрузки и одновременного поражения разных отделов дыхательных путей, так и вследствие сложностей подбора эффективной терапии. Заражение может происходить одновременно двумя и более возбудителями. Присоединение другого инфекционного агента может произойти в любом периоде заболевания, наибольший риск имеется у пациентов, длительно пребывающих в стационаре.

Проведенное исследование среди 2388 госпитализированных детей в Москве в 2017–2019 годах показало, что в структуре ОРИ с расшифрованной этиологией частота сочетания возбудителей составляет 25,1% [8]. Наиболее часто встречающимся возбудителем был риновирус (41,5%).

Особенности течения ОРИ сочетанной этиологии требуют оценки с целью выявления факторов, ассоциированных с развитием осложнений для целенаправленной диагностики и активной упреждающей терапии в выделенных группах риска.

Цель исследования: оценить частоту и лабораторные особенности пневмоний у детей при сочетании гриппа с другими респираторными вирусами.

Материалы и методы

Обследовано 72 ребенка в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в профильный стационар в 2017–2019 годах с выявленным гриппом А (72%) или В (28%). Лабораторную диагностику для уточнения этиологии проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции на наличие РНК гриппа А и В, риновируса, парагриппа, респираторно-

синцитиального вируса, аденовируса, бокавируса, метапневмовируса, сезонного коронавируса. Бактериальную этиологию исключали с помощью стандартного бактериологического метода с посевом мокроты и (или) мазков из носа и зева.

В основную группу вошли 36 пациентов, у которых было лабораторно подтверждено сочетание гриппа с другими респираторными вирусами. Наиболее часто выявляли сочетание гриппа А с респираторно-синцитиальным вирусом (12 детей), реже – с коронавирусом (7 детей), с риновирусом (3 случая), бокавирусом, парагриппом и аденовирусом (по 1 случаю). Сочетание гриппа типа В с респираторно-синцитиальным вирусом зарегистрировали у 5 пациентов, с риновирусом – у 4, с парагриппом – у 2.

В группу сравнения включали тех, у кого других возбудителей выявлено не было. Эти пациенты были набраны из детей, поступающих в стационар в те же сроки.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам поступления в стационар. Все дети получали терапию в соответствии с имеющимися стандартами лечения [9].

От родителей и подростков старше 14 лет были получены информированные согласия на использование обезличенных данных историй болезней в научных целях и в публикациях.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12. Достоверность определяли с помощью Z-критерия, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В целом клиническая симптоматика в основной группе и в группе сравнения не различалась: основными симптомами были лихорадка, кашель, вначале сухой, позднее – влажный, заложенность и водянистые выделения из носа, першение и боли в горле, при пневмонии – повышение частоты дыхательных движений. При осмотре выявляли во всех случаях признаки фарингита, аускультативно – дыхание пуэрильное, везикулярное или жесткое, при развитии пневмонии – с очаговой симптоматикой (участками ослабления дыхания, крепитирующих и влажных хрипов). Анализ частоты развития осложнений показал, что в основной группе пневмония развивалась достоверно чаще: у 22% (8 детей), а в группе сравнения – у 6% (2 детей); $p < 0,05$. У пациентов, имеющих признаки пневмонии, было обнаружено сочетание вируса гриппа А с респираторно-синцитиальным (3 случая), с риновирусом (2 случая), бокавирусом (1 случай), а сочетание вируса гриппа В – с вирусом парагриппа и с респираторно-синцитиальным вирусом. В группе сравнения пневмония была обусловлена вирусами гриппа А (1 случай) и В (еще 1 случай). Таким образом, частота развития пневмоний на фоне гриппа А и В была сходной (13 и 15% соответственно).

По частоте развития пневмоний, в зависимости от выявленного сочетания возбудителей, достоверных различий выявлено не было. Однако обращает на себя внимание отсутствие пневмоний у пациентов с сочетанием сезонной коронавирусной инфекции и гриппа наряду с весьма высокой частотой развития осложнения при

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

сочетании с респираторно-синцитиальной инфекцией, вирусом парагриппа и риновирусом.

При оценке результатов клинического анализа крови было отмечено отсутствие лейкоцитоза у всех пациентов. Повышение СОЭ регистрировали у 19 (26%) детей, относительный лимфоцитоз – у 17 (24%), относительную лимфопению – у 3 (4%), моноцитоз – у 21 (29%), сдвиг лейкоцитарной формулы влево – у 25 (35%). Достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было. У детей с развитием пневмоний также не отмечалось существенных отличий по результатам клинического анализа крови. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево наблюдали с первых по четвертые сутки заболевания, с пятых суток, на фоне значительного улучшения состояния, у этих пациентов отмечали нарастание лимфоцитоза. Моноцитоз сохранялся более длительно, на протяжении всего периода госпитализации. Возможно, при увеличении числа пациентов в сравниваемых группах по рассматриваемым показателям будут получены достоверные различия, которые могут подчеркнуть те или иные тенденции по уровням показателей.

На фоне терапии у всех пациентов было достигнуто улучшение, затем – выздоровление.

Таким образом, результаты исследования показали достоверно более высокую частоту пневмоний при сочетании вируса гриппа с другими респираторными вирусами: наиболее часто с респираторно-синцитиальным вирусом, реже – с риновирусом и другими. Оценка клинической симптоматики не выявила каких-либо отличительных особенностей при сочетанной этиологии и при развитии пневмонии, за исключением повышения частоты дыхательных движений. В то же время для клинической повседневной практики крайне важно, что развитие пневмоний при гриппе и сочетании гриппа с другими респираторными вирусами не сопровождается лейкоцитозом, повышением СОЭ. При этом диагностическими признаками, безусловно, могут быть повышение частоты дыхательных движений, асимметрия аускультативной симптоматики и типичные аускультативные и перкуторные признаки.

Выводы

1. Сочетание гриппа с другими респираторными вирусами представляет собой фактор риска развития пневмоний у детей.
2. При пневмониях, развивающихся на фоне гриппа, в том числе при сочетании с другими респираторными вирусами, не отмечается существенных сдвигов по показателям клинического анализа крови.

Список литературы / References

1. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: 42–46.
Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. The importance of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart disease in children. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; 3: 42–46.
2. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Семенов Т.А., Ойоткина О.Ш., Воевода М.И., Небиеридзе Д.В., Кукушкин С.К. Ведение пациентов с острыми респираторными инфекциями на фоне хронической сердечно-сосудистой патологии. Клинические рекомендации 2020. Академия медицины и спорта. 2020; 1 (1): 45–85.
Gorelov A.V., Pliskireva A.A., Ruzhentsova T.A., Semenenko T.A., Oynotkina O. Sh., Vovoda M.I., Nebieridze D.V., Kukushkin S.K. Management of patients with acute respiratory infections on the background of chronic cardiovascular pathology. Clinical Guidelines 2020. Academy of Medicine and Sports. 2020; 1 (1): 45–85.
3. Triggering of acute myocardial infarction by respiratory infection. L. Ruane [et al.]. Intern Med J. 2017; 47 (5): 522–529.
4. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. JC Kwong [et al.]. N Engl J Med. 2018; 378 (4): 345–353.
5. Barnes M. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. M Barnes [et al.]. Heart. 2015; 101 (21): 1738–47.
6. Influenza infection in intensive cardiac care unit patients. K Ciurazkiewicz [et al.]. Pol. Merkur Lekarski. 2014; 36 (213): 203–5.
7. Абдрашитов Д.Р., Руженцова Т.А. Особенности поражений миокарда при гриппе у детей. В сборнике: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы XI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 2019; 238–239.
Abdrashitov D.R., Ruzhentsova T.A. Features of myocardial lesions in children with influenza. In the collection: Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Materials of the XI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation. 2019; 238–239.
8. Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Шабалина С.В., Горелов А.В. Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра. Медицинский совет. 2021; (1): 78–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82.
Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Khlypovka Yu.N., Shabalina S.V., Gorelov A.V. Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of a pediatrician. Medical Advice. 2021; (1): 78–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82.
9. Грипп у детей. Клинические рекомендации, 2017. [Электронный ресурс]. URL: https://docviewer.yandex.ru/view/882083866/?page=3&* [дата обращения: 24.05.2021].
Influenza in children. Clinical Guidelines. 2017. [Electronic resource]. URL: https://docviewer.yandex.ru/view/882083866/?page=3&* [date accessed: 24.05.2021].

Статья поступила / Received 28.05.2021

Получена после рецензирования / Revised 15.06.2021

Принята к публикации / Accepted 20.06.2021

Сведения об авторах

Николаева Светлана Викторовна, к.м.н., с.н.с. клинического отдела инфекционной патологии¹. E-mail: nikolaeva008@list.ru. ORCID: 0000-0003-3880-8112

Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии¹. E-mail: ve-stu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4821-676X

Шушакова Екатерина Константиновна, м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Мешкова Наталья Андреевна, студентка III курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Хавкина Дарья Александровна, м.н.с. клинического отдела, врач клинко-диагностического центра³. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Чухляев Павел Владимирович, м.н.с. научного клинко-диагностического отдела, врач клинко-диагностического центра³. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., проф., зам. директора по клинической работе³, зав. кафедрой внутренних болезней⁴. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

⁴Филиал ЧУ ООБ «Медицинский университет „РЕАВИЗ“» в г. Москве

Автор для переписки: Николаева Светлана Викторовна. E-mail: nikolaeva008@list.ru.

Для цитирования: Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Шушакова Е.К., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А. Особенности течения гриппа при сочетании с другими вирусами у детей. Медицинский алфавит. 2021; (32): 7–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9>.

About authors

Nikolaeva Svetlana V., PhD Med, senior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: nikolaeva008@list.ru. ORCID: 0000-0003-3880-8112

Khlypovka Yuliya N., PhD Med, junior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: ve-stu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4821-676X

Shushakova Ekaterina K., junior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Meshkova Natalia A., student of 3th year of Faculty 'Clinical Institute of Children's Health' n.a. N.F. Filatov². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Havkina Daria A., junior researcher at Clinical Dept, physician of Clinical and Diagnostic Centre³. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Chukhlaev Pavel V., junior researcher at Scientific Clinical and Diagnostic Dept, physician of Clinical and Diagnostic Centre³. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Ruzhentsova Tatiana A., DM Sci (habil.), professor, deputy director for clinical work³, head of Dept of Internal Medicine⁴. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

⁴Moscow Medical University 'REAVIZ', Moscow, Russia

Corresponding author: Nikolaeva Svetlana V. E-mail: nikolaeva008@list.ru.

For citation: Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Shushakova E.K., Meshkova N.A., Havkina D.A., Chukhlaev P.V., Ruzhentsova T.A. Features of influenza's course in combination with other viruses in children. Medical alphabet. 2021; (32): 7–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9>

***Clostridium perfringens* – антибиотико-ассоциированные и спорадические диареи у детей: возрастные, анамнестические и клинико-лабораторные характеристики**

А. С. Кветная, Л. И. Железова

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты собственных исследований по проблеме двух клинических форм диареи у детей (спорадической и антибиотико-ассоциированной диареи – ААД), не связанных с пищей, обусловленных энтеропродуцирующими штаммами *Clostridium perfringens* (C. perfringens – Cp). В рамках разработанного алгоритма в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» (Санкт-Петербург) проведен анализ результатов комплексного клинико-лабораторного обследования детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с диареей (ОКИ, n = 406 детей) в 2019–2021 годах. Материалом для исследования служили пробы кала, копрофильтраты и штаммы микроорганизмов, определяющих микробиоценоз кишечника, в том числе энтеротоксигенные штаммы C. perfringens. Основную группу составили дети с диареей (n = 38 из 406; 9,35 ± 1,8 %), у которых при поступлении в копрофильтрате обнаруживали энтеротоксин C. perfringens в ИФА и из проб кишечного содержимого выделялись культуры энтеротоксигенных штаммов C. perfringens. В первую группу вошли дети (n = 30 из 406; 7,4 ± 1,8 %) с антибиотико-ассоциированной диареей, во вторую – дети (n = 8 из 406, 1,9 ± 1,9 % детей) со спорадической диареей. В структуре энтеротоксигенных C. perfringens – ассоциированных ААД (n = 38) составила 78,9 %, спорадическая – 21,1 %. Достоверно чаще ААД регистрировалась у детей в возрасте до 1 года, спорадическая – у всех детей старше 8 лет (p < 0,05). У всех больных ААД и у всех детей со спорадической диареей тяжесть течения и выраженность диарейного синдрома напрямую зависели от колонизационной активности (КОЕ/г) энтеротоксигенных C. perfringens (r = 0,78). Заболевание у больных ААД и спорадической диареей протекало преимущественно с синдромами гастроэнтерита, энтероколита и гемоколита. Случаи спорадической диареи отличались тяжелым и длительным характером течения, развитием глубоких декомпенсированных нарушений микробиоты толстой кишки, ассоциированных с высокой колонизационной активностью как энтеротоксигенных штаммов C. perfringens (КОЕ / г = 10^{6–7}), так и условно патогенных микроорганизмов *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (КОЕ / г = 10^{6–7}), (p < 0,05). Полученные результаты определяют тактику дифференциальной диагностики и лечения ААД и спорадических диарей, вызванных энтеропродуцирующими штаммами C. perfringens.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, C. perfringens, энтеротоксин, микробиота, ААД и спорадическая диарея.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Clostridium perfringens* – antibiotic-associated and sporadic diarrhea in children: age, anamnestic and clinical and laboratory features**

A. S. Kvetnaya, L. I. Zhelezova

Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents the data of the research on the problem of two clinical forms of enteroproducing *Clostridium perfringens* (C. perfringens) – associated infection in the children who are not connected with food – antibiotic-associated and sporadic forms. Within the period of 2019–2021 a retrospective analysis of the results of complex clinical and laboratory study of children aged from 2 months to 18 years with diarrhea (acute intestinal infection, n = 406 children) was carried out within the framework of the algorithm developed by Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (Russia, Saint Petersburg). The material for the study included stool tests, coprofiltrates and strains of the microorganisms determining microbiocenosis of the intestines including enterotoxigenic strains of C. perfringens. The main group included children with diarrhea (n = 38 of 406 children with diarrhea) who at admission presented C. perfringens enterotoxin in coprofiltrates found by immune-enzyme analysis and there were identified the cultures of enterotoxigenic strains of C. perfringens by tests of intestinal contents. The first group included children (n = 30 of 406 children; 7 %) with antibiotic-associated diarrhea (AAD). The second group included children (n = 8 of 406 children; 2 %) with sporadic diarrhea. An overwhelming majority of patients with AAD (n = 20; 92.3 %) of the first 8 (100 %) years of life presented intensity of diarrhea syndrome in direct dependence on colonization activity of enterotoxigenic C. perfringens (colony-forming units/g feces) (r = 0.78). The disease proceeded mainly with the syndromes of gastroenteritis, enterocolitis and hemorrhagic colitis. There was noted a reliable high frequency of severe forms of both AAD, and sporadic diarrhea (p < 0.05) caused by enterotoxigenic strains of C. perfringens in children of the first year of life. Deep decompensated disorders of large intestine microbiota associated with *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*, were characterized by severity and prolonged character of the course (p < 0.05). The received results determine the tactics of differential diagnosis and treatment of AAD and sporadic diarrhea caused by enteroproducing strains of C. perfringens.

KEY WORDS: children, C. perfringens, enterotoxin, microbiota, AAD and sporadic diarrhea.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1,0–1,2 миллиарда диарейных заболеваний, связанных как с непосредственным токсическим действием антибиотиков на желудочно-кишечный тракт, так и с активизацией условно патогенной кишечной микрофлоры под действием

различных факторов и неблагоприятных условий [1, 2]. Различают диареи инфекционной и неинфекционной природы. Инфекционные диареи нередко ассоциируются с различными патогенами – *Salmonella* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida*, в том

числе с клостридиями, среди которых *Clostridium difficile* (*Cd*) и *Clostridium perfringens* (*Cp*) клинически значимы [1–3]. Наиболее актуальным возбудителем среди людей и животных, кроме *Cd*, в настоящее время является *Cp* как причина развития ААД и спорадической диареи [1–4].

C. perfringens является грамположительной, палочковидной, спорообразующей, анаэробной бактерией, вызывающей широкий спектр заболеваний человека и животных [1–7]. Вирулентность *C. perfringens* в значительной степени обусловлена его способностью продуцировать более 20 токсинов [8], среди которых наибольшее медицинское значение имеет энтеротоксин, ответственный за развитие заболеваний диарейного характера – пищевые отравления, связанные с пищевым фактором, ААД и спорадическая диарея, не связанные с пищевым фактором [4, 9]. Однако, как показали исследования последних лет, кроме серогрупп А, другие серогруппы *Cp* – С, D, Е и F – способны продуцировать энтеротоксин *Cp* (CPE) [10, 11].

Локусы генов *cpe* штаммов *Cp* типов С, D, Е и F отличаются друг от друга и характеризуются выраженным разнообразием. Так, штаммы *Cp* типа С, несущие плазмиду *cpb*, вызывают энтерит при низком уровне трипсина в кишечнике, что позволяет возбудителю сохраняться и действовать в кишечнике в течение более длительного периода времени. Напротив, штаммы *Cp* типа D, несущие плазмиду *etx*, вызывают болезни у животных с нормальным уровнем протеазы. Штаммы *Cp* типа В, которые приобрели плазмиды с генами *cpb* и *etx*, обладают универсальностью, вызывая заболевание при низких и нормальных уровнях кишечной протеазы [3].

ААД – ассоциированная с энтеротоксигенными штаммами *Cp* обычно развивается у 5–10 % пациентов после приема антибиотиков широкого спектра действия [4]. Причиной развития спорадической диареи являются не антибиотики [12].

Несмотря на медицинское значение энтеротоксигенных *C. perfringens*, многие важные вопросы в отношении биологии, эпидемиологии и генетики, а также патогенеза развития *Cp*-ассоциированных заболеваний у детей остаются открытыми. Необходимость понимания того, каким образом энтеротоксигенные штаммы способны вызывать развитие различных по тяжести заболеваний ЖКТ у лиц разного возраста, приобретают особую актуальность в современных условиях, особенно в свете расширения наших знаний о факторах риска развития *Cp*-ассоциированной инфекции, связанных с антибиотиками и другими факторами, а также с факторами патогенности энтеротоксигенных *Cp*, в частности с тонкими механизмами цитотоксического воздействия энтеротоксина на слизистую оболочку кишечника, приводящих к развитию диареи и нарушениям микробиоты кишечника. В этой связи особую значимость приобретает изучение влияния колонизационной активности (КОЕ/г) некоторых представителей нормальной микрофлоры кишечника, в частности *C. perfringens*, при достижении определенного популяционного уровня которых играют роль этиологического фактора в развитии диарей.

С учетом вышеизложенного, целью настоящей работы явились изучение частоты развития ААД и спорадической диареи, не связанных с пищевым фактором и обусловлен-

ных энтеротоксигенными *Cp* у детей разного возраста, а также проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных, анамнестических и характера микробиоты кишечника диарей во взаимосвязи с колонизационной активностью возбудителя и его биологическими свойствами.

Материалы и методы исследования

В рамках разработанного алгоритма сотрудниками ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» в 2019–2021 годах проведено комплексное клинико-лабораторное обследование детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с диареей ($n = 406$ детей), госпитализированных в отделение кишечных инфекций с ОКИ, у которых в кале были обнаружены штаммы *C. perfringens* ($n = 38$ детей) с различным уровнем КОЕ/г. Идентификация родовой принадлежности *C. perfringens* подтверждена по культуральным, морфологическим и биохимическим признакам. Все выделенные штаммы клостридий относились к спорообразующим, сульфитредуцирующим (редуцирующие сульфит натрия) на железосульфитном агаре (среда Вильсон–Блера), обладающим способностью вырабатывать фермент лецитиназу на желточных средах и гемолизины на средах с кровью (инвазивные факторы патогенности). Материалом для исследования служило содержимое кишечника. Отбор проб для микробиологического исследования заболеваний, обусловленных энтеротоксинообразующими штаммами *C. perfringens*, проводили с соблюдением общих правил: отбор материала проводился до начала антибактериальной терапии; отбирали биоматериал, отражающий патологический процесс в кишечнике; при отборе проб исследуемого материала соблюдали асептику, не допускали контаминацию проб посторонней микрофлорой; использовали микроскопические, культуральные (бактериологические), молекулярно-биологические и иммунохроматографические методы экспресс-индикации энтеротоксина *C. perfringens*; отобранные пробы кала для бактериологического исследования доставляли в короткие сроки (в течение 2–3 часов). Критериями отбора пациентов для обследования на *Cp* являлись: клинико-анамнестические данные об антибиотикотерапии, сведения о госпитализации, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также данные о характере клинических проявлений диареи и положительные пробы испражнений на токсин CPE (основная группа пациентов; $n = 38$ детей). Первую группу составили 30 пациентов с ААД, обусловленной энтеротоксигенными штаммами *Cp*, вторую – 8 детей с диареей (без антибактериальной терапии в анамнезе) с положительными пробами испражнений на энтеротоксин *Cp*. У пациентов с обеих сравниваемых групп, наряду с отбором проб испражнений для выделения патогенной и условно патогенной микрофлоры (УПМ), параллельно проводили отбор проб испражнений для выделения энтеротоксигенных штаммов *C. perfringens*. Также осуществляли отбор фекалий для проведения исследований на ДНК и РНК кишечных вирусов и изучения качественных и количественных характеристик микробиоты толстой кишки. Вирусная природа диарей осуществлялась в ПЦР лаборатории ДНКЦИБ.

Дизайн обследования на *C. perfringens* состоял из трех этапов: долабораторный (преаналитического), лабораторный и заключительный.

На долабораторном этапе производили сбор анамнестических данных об антибактериальной терапии, оценку характера клинических проявлений и отбор проб крови на общий анализ крови, фекалий на копрограмму, выявление культуры *C. perfringens* и исследование микробиоты, копрофильтратов для выявления энтеротоксина *Cp*.

На лабораторном этапе в первый день проводилась индикация энтеротоксина с использованием набора RIDAS-CREEN *Clostridium perfringens* Enterotoxin (C0601), первичный посев содержимого толстой кишки на дисбактериоз и возбудителей ОКИ, в том числе на *C. perfringens*.

Второй этап предусматривал выделение культуры и идентификацию чистой культуры возбудителя и УПМ на масс-спектрометре Bruker Daltonik MALDI Biotyper (Германия) с подсчетом колониеобразующей единицы (КОЕ) в 1 г фекалий. Для культивирования анаэробов использовали питательные среды: бульон мясопептонный печеночный под вазелиновым маслом (среда Китта – Тароцци); агар мясопептонный печеночный с добавлением 0,5 % глюкозы и 5 %-ной дефибрированной стерильной крови барана; среды питательные для культивирования аэробов: бульон мясопептонный по ГОСТ 20730–75; агар мясопептонный, вода 2 %-ная пептонная с добавлением одного из используемых углеводов или многоатомных спиртов. Посевы инкубировали в анаэроостате SANYO O_2/CO_2 (Япония) при 37 °C в течение 48–72 часов. Параллельно проводили высевы материала на среды МПА, МПБ, Сабуро и культивировали в стандартных условиях без создания анаэробнозиса для выявления сопутствующей аэробной микрофлоры. Характерные для клостридий колонии пересеивали в две пробирки на скошенный кровяной агар, одну из которых культивировали в анаэробных, другую – в аэробных условиях (контроль). Через 24–48 часов, при наличии роста микрофлоры на агаре, культивируемом в анаэроостате, и отсутствии роста в контроле, из культуры готовили мазки и окрашивали их по Граму. Если исследуемая культура по морфологическим свойствам представляла собой крупные грамположительные палочки, неконтаминированные посторонней микрофлорой, проводили идентификацию микроорганизмов.

На третьем этапе проводили оценку результатов клинико-анамнестических и клинических данных во взаимосвязи с результатами клинико-лабораторных обследований сравниваемых групп детей с ААД и спорадической диареей.

Для оценки полученных данных использовали статистические расчеты, которые проводятся на PC Pentium 166 MMX с использованием программы Excel. Достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента и на основе факторного анализа в программе STADIA.

Результаты и обсуждение

Результаты клинико-лабораторного обследования 406 детей с диареей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в клинике острых кишечных инфекций ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» (Санкт-Петербург), у которых ($n = 38$ из 406; $9,3 \pm 1,8\%$) в копрофильтратах выявляли энтеротоксин *C. perfringens* и из проб кишечного содержимого выделяли энтеротоксигенные штаммы *C. perfringens*, подтвердили две клинические формы диарей клостриди-

альной природы – ААД ($n = 30$ детей из 406; $7,4 \pm 1,8\%$) и спорадическую диарею ($n = 8$ детей из 406; $2,0 \pm 1,9\%$). В структуре энтеротоксигенных *C. perfringens* – ассоциированных диарей ($n = 38$) ААД составила 78,9%, спорадическая – 21,1%. В пробах кала у детей до 1 года с ААД были установлены достоверно высокие уровни КОЕ/г (10^{6-7} ; $p < 0,05$). Степень тяжести ААД коррелировала с высоким уровнем КОЕ/г *C. perfringens* (10^{6-7} ; $p < 0,05$). Ориентируясь на известный факт, что клостридии относятся к представителям нормальной микрофлоры человека и в кале здоровых людей регистрируются титры следующие клостридий (у детей в возрасте до 1 года – до 10^3 КОЕ/г; у детей старше 1 года и взрослых в возрасте 60 лет – до 10^5 КОЕ/г; у взрослых старше 60 лет – до 10^6 КОЕ/г), полученные нами данные о КОЕ/г *C. perfringens* у детей до 1 года с ААД позволяют заключить, что высокий уровень колонизационной активности *C. perfringens* в кишечнике повышает риск развития ААД. Развитие ААД регистрировали в $7,4 \pm 1,8\%$ случаев ($n = 30$) при применении ампициллина, цефалоспоринов второго поколения, эритромицина и, в единичных случаях, фторхинолона и аминогликозидов. Как известно, антибиотики способны оказывать непосредственное токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия и кишечный кровоток или обладать мотилиноподобным действием. Применение данных препаратов провоцирует развитие дисфункциональных расстройств билиарного тракта, синдрома мальдигестии, усиление кишечной перистальтики. Причиной диареи на фоне антибактериальной терапии может явиться нарушение метаболизма углеводов и желчных кислот в кишечнике [4]. Увеличение концентрации данных метаболитов в толстой кишке также приводит к развитию секреторной диареи. Как известно, неинфекционная ААД в большинстве случаев имеет легкое и среднетяжелое течение, протекает без развития осложнений и признаков колита, купируется даже без специального лечения уже в ближайшие двое суток после отмены антибиотиков [4]. И напротив, ААД, ассоциированная энтеротоксигенными штаммами *C. perfringens*, особенно у детей до 1 года ($n = 20$), характеризовалась достоверно тяжелым течением. При анализе клинических особенностей *C. perfringens* у детей в возрасте до 1 года выявлены достоверные отличия частоты встречаемости основных симптомов заболевания в сравнении с группой детей старше 3 лет; $p < 0,05$. Характерными были боли вокруг пупка и в подвздошной области, усиливающиеся при пальпации. Краткость жидкого стула достигала 10 и более раз в сутки с патологическими примесями в стуле (лейкоцитов, эритроцитов и фибрина). У детей первого года жизни ($n = 20$) *C. perfringens* – ассоциированная инфекция, обусловленная энтеротоксигенным штаммом *Cp*, характеризовалась клиническими симптомами тяжелого колита и гемоколита, лихорадкой и выраженной интоксикацией. Учащение процесса дефекации, как правило, приводило к выраженным водно-электролитным нарушениям.

В патогенезе развития ААД, ассоциированной энтеротоксигенными штаммами *C. perfringens*, особая роль принадлежит нарушениям состава микрофлоры кишечника с активной персистенцией условно патогенных микроорганизмов (УПМ) в просвете толстой кишки. Это касается УПМ – *K. ozonae*, *S. aureus*, в том числе *C. perfringens*.

Основным клиническим симптомом спорадической диареи, ассоциированной энтеротоксинпродуцирующими штаммами *Ср*, была выраженная и устойчивая диарея с регистрацией крови и фибрина в кале. Выраженность диарейного синдрома также напрямую зависела от уровня КОЕ/г (КОЕ/г 10^{6-7}) возбудителя в фекалиях ($r = 0,78$). Длительность гемоколита составила 4–5 дней и более, частота дефекаций – $8,20 \pm 0,36$ раза в сутки. Боли в животе в большинстве случаев были умеренные и локализовались в основном в нижних отделах живота. У трети больных регистрировались тенезмы. Умеренно выраженная интоксикация сохранялась в течение $3,50 \pm 0,41$ дня.

Анализ клинико-анамнестических данных в развитии спорадической диареи выявил следующие неблагоприятные факторы: патология беременности матери; врожденная патология ребенка; раннее искусственное вскармливание, а также пищевая и лекарственная аллергия; различная врожденная патология ЖКТ; перенесенные в прошлом ОКИ; нарушения микробиоты кишечника в анамнезе, способствующие снижению фермента трипсина в кишечнике [3, 6, 7]. Обнаружение в кале у детей спорообразующих сульфитредуцирующих энтеротоксигенных штаммов *C. perfringens*, обладающих способностью вырабатывать инвазивные факторы патогенности (лецитин и гемолизин) с высокой колонизационной активностью (10^7 КОЕ/г и выше), коррелировали с клинически выраженным диарейным синдромом ($p < 0,05$; $r = 0,8$). У детей ($n = 8$) с спорадической диареей, ассоциированной энтеротоксинпродуцирующим штаммом *Ср*, регистрировались нарушения микробиоты кишечника II степени, характеризующиеся снижением общего количества полноценной кишечной палочки до КОЕ 5 lg/g, выявлением атипичных (лактозонегативных и гемолитических) кишечных палочек и колонизации УПМ (КОЕ 4–5 lg/g), при росте бифидобактерий и лактобактерий в пределах нормы (КОЕ 9 lg/g). При выделении *C. perfringens* с КОЕ/г ≥ 7 в 25,7% случаев ($n = 8$) регистрировались нарушения микробиоценоза III степени, при которой в 91,3% случаев отмечалось резкое угнетение уровня бифидобактерий, 86,7% – лактобактерий до 5 lg/g, в 65,7% – снижение общего количества полноценной кишечной палочки до КОЕ 3–4 lg/g и у половины (51,8%) пациентов отмечена высокая колонизация УПМ (*K. ozonae*, *S. aureus*) Штаммы *C. perfringens*, выделенные при микробиоценозе кишечника III степени, также относились к спорообразующим, сульфитредуцирующим, однако отличались способностью активно вырабатывать факторы патогенности (лецитиназу и гемолизин).

Таким образом, развитие ААД и спорадической диареи, не связанных с пищей, определяется следующими факторами. Для ААД основными являются непосредственное действие на слизистую кишечника противомикробных препаратов, время действия и колонизация слизистой кишечника энтеротоксигенным штаммом *Ср*. В развитии спорадической диареи играют дополнительные факторы – степень восприимчивости слизистой к действию энтеротоксина (вернее, к его цитотоксическому действию), уровень местного неспецифического иммуноглобулина А, патология ЖКТ, приводящая к снижению фермента трипсина, вирулентность к *Ср* и время воздействия энтеротоксина на слизистую кишечника.

Таким образом, развитие ААД и спорадической диареи, не связанных с пищей, определяется несколькими факторами. Для ААД основными являются непосредственное действие на слизистую кишечника противомикробных препаратов, время действия антибиотиков на слизистую кишечника, ранний возраст детей и высокий уровень КОЕ/г энтеротоксигенных штаммов *Ср*. В развитии спорадической диареи основную роль играют вирулентность конкретного штамма *Ср*, тип и время воздействия энтеротоксина на слизистую, что подтверждается многочисленными наблюдениями последних лет, свидетельствующими о тяжелом и длительном характере течения заболеваний, обусловленного энтеропродуцирующими штаммами *Ср* типов А, С, D и F, кодируемых плазмидным геном *сре* и связанных с непищевым путем передачи [13]. Степень восприимчивости слизистой к действию энтеротоксина (вернее, к его цитотоксическому действию) и уровень местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А – дополнительные факторы, определяющие характер течения спорадической диареи, ассоциированной с энтеротоксинпродуцирующими штаммами *Ср*. У штаммов *Ср* при физическом контакте может происходить конъюгативный обмен токсинными плазмидами, что иногда может сопровождаться потерей одной токсинной плазмиды в реципиентном штамме из-за несовместимости плазмид. Однако в определенных ситуациях может наблюдаться феномен совместимости плазмид [14–16]. Например, гены у штаммов *СР* типа Е, несущих гены *сре* и *срb2* на отдельной плазмиде штамма *СР* типа В, оказываются вполне совместимыми и способными экспрессироваться, повышая при этом вирулентность возбудителя. Анализ результатов опытов на мышах и крысах с использованием очищенного энтеротоксина позволил выдвинуть научную гипотезу о синергидном характере действия *СРЕ* с бета-токсином *СР* при совместном их нахождении в просвете толстой кишки [7, 14–16], что вполне логично объясняет тяжесть течения и неблагоприятный исход заболевания у пациентов психиатрической клиники [7, 17].

СР поддерживает большое количество генов токсина в различных конъюгативных плазмидах. Эта стратегия обеспечивает огромную пластичность и адаптивность вирулентности микроорганизма. Один из примеров, иллюстрирующих этот феномен, – наличие *срb*- и *etx*-генов на двух разных плазмидах. Штаммы *СР* типа С, несущие только плазмиду *СРВ*, вызывают заболевание у хозяев с более низким уровнем трипсина в кишечнике из-за возраста, диеты или заболевания, что позволяет *СРВ* сохраняться и действовать в кишечнике в течение более длительного времени. Напротив, штаммы типа D, несущие плазмиду *ЕТХ*, вызывают болезнь у животных с нормальным уровнем протеазы, которая протеолитически активирует *ЕТХ*. Штаммы типа В, которые приобрели плазмиды как *СРВ*, так и *ЕТХ*, характеризуются универсальностью, способны вызвать заболевание при низких или нормальных уровнях кишечной протеазы [7]. *СР* – не единственный патогенный клостридиальный вид, который использует плазмиды токсинов для вирулентности. Нейротоксины *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* также могут кодироваться плазмидой. Было показано, что некоторые плазмиды, кодирующие

ботулинический токсин, являются конъюгативными, возможно, с участием усеченного *tcp*-подобного локуса [8]. Поскольку *CP* относится к представителям нормальной флоры и, по-видимому, находится под селективным давлением остальной микробиоты кишечника, то этот предполагаемый конъюгативный перенос токсинных плазмид в штаммы *CP*, не продуцирующих токсины, – путь к раскрытию патогенетических механизмов развития *CP*-инфекции ЖКТ.

Некоторые переносимые плазмидой гены токсина могут конъюгативно переноситься в другие виды клостридий. И поэтому не исключено, что этот межвидовой перенос плазмиды, несущий, например, ген *ITX*-подобного бинарного токсина, может повысить степень вирулентности реципиентов, таких как *C. difficile* и *C. spiroforme*. В этой связи логично признать возможное повышение вирулентности и у нетоксигенных штаммов *CP* в процессе межвидовой передачи генов, контролирующих тот или иной токсин (в том числе энтеротоксин) *CP*. К факторам, влияющим на вирулентность энтеротоксинпродуцирующих штаммов *CP*, относят способность гена *cpe* индуцировать процесс перестройки плотного соединения, процессы порообразования патогена и генерирования гидролитических ферментов и выживать в аэробных условиях [3, 18].

Рост *CP* стимулируют сахара, нуклеозиды, аминокислоты, соли и пурины [1]. Наряду с этим короткое время генерации, характерное для клостридий (8–12 минут при культивировании при 43 °C и в оптимальной для его роста среде – 12–17 минут при 37 °C), на фоне развития глубоких декомпенсированных нарушений микробиоты кишечника определяет процессы активной колонизации возбудителя, формирования спор, их накопления и процессы споруляции с продукцией токсина. Присутствие солей желчных кислот ведет к активации главного регулятора споруляции AroOA [3, 19].

Три сиалидазы, кодируемые генами *nanH*, *nanI* и *nanJ* в *CP*, усиливают действие токсина *CP* подобно действиям, оказываемым ферментами нейраминидазой или экзосиалидазой (*nanI* и *nanJ*). Эта группа ферментов представляет важные факторы вирулентности во время тканевой инфекции, вызванной *CP*, они катализируют гидролиз концевых сиаловых кислот из гликопротеинов, гликолипидов и полисахаридов клеточных мембран, что способствует прикреплению бактерий к клеткам хозяина. Этот муколитический потенциал позволяет предположить, что *CP* использует кишечную слизь в качестве источника питательных веществ и тем самым усиливает колонизацию кишечной флоры. Исследования *in vitro* также показали, что α -токсин, связанный с NanI (экзо-альфа-сиалидаза), повышает вирулентность *CP*. Кроме того, было показано, что NanI повышает вирулентность ϵ -токсина, β -токсина и CPE [3, 20, 21].

Конъюгативные плазмиды, несущие ген *cpe*, способны переносить свой ген *cpe* резидентным штаммам *CP*, тем самым влияя на вирулентные свойства штамма-реципиента.

Диета, различные заболевания, изменения микробиоты кишечника могут снизить активность трипсина в кишечнике – это условия для того, чтобы штамм *CP* с плазмидой, несущей ген *cpe*, активно размножался, спорулировал и продуцировал энтеротоксин до уровня, способного вы-

звать патологический процесс в кишечнике или получить доступ к слизистой оболочке кишечника для проникновения в кровяное русло.

Наличие многих генов токсина *CP* на конъюгативных плаزمиде следует рассматривать как фактор, повышающий вирулентность штаммов, за счет переноса плазмидой генов токсина в другие виды клостридий. Клональность штаммов *CP* также является важным фактором, способствующим вирулентности возбудителя. К другим факторам, оказывающим влияние на вирулентность энтеротоксинпродуцирующих штаммов *CP* (всех токсинотипов, продуцирующих энтеротоксин), как результат экспрессии гена *cpe*, относятся изменения структуры плотного соединения, повышения активности процесса порообразования и устойчивости к кислоте, а также особенность выживать в аэробных условиях и активно колонизировать слизистую кишечника.

Заключение

Частота регистрации у детей диарей, обусловленных энтеротоксинпродуцирующими штаммами *CP*, составляет 9,35 % и проявляется в двух клинических формах – ААД (7,4 %) и спорадической диарее (1,9 %). Достоверно чаще ААД регистрировалась у детей в возрасте до 1 года, спорадическая – у всех детей старше 8 лет ($p < 0,05$). У всех больных ААД и всех детей со спорадической диареей тяжесть течения и выраженность диарейного синдрома напрямую зависела от колонизационной активности (КОЕ/г) энтеротоксигенных *C. perfringens* ($r = 0,78$). Заболевание у больных ААД и спорадической диареей протекало преимущественно с синдромами гастроэнтерита, энтероколита и гемоколита. Случаи спорадической диареи отличались тяжелым и длительным характером течения, развитием глубоких декомпенсированных нарушений микробиоты толстой кишки, ассоциированных с высокой колонизационной активностью как энтеротоксигенных штаммов *C. perfringens* (КОЕ/г = 10^{6-7}), так и условно патогенных микроорганизмов *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (КОЕ/г = 10^{6-7}), ($p < 0,05$).

Список литературы / References

1. Мазанкова Л. В., Чеботарева Т. А., Горбунов С. Б. и др. Дифференцированный подход к этиологической диагностике острой диареи у детей в эпидсезон клинические случаи. Журнал Фарматека, 2020. Т. 27. № 9. С. 103–107.
Mazankova L. V., Chebotareva T. A., Gorbunov S. B. et al. Differentiated approach to the etiological diagnosis of acute diarrhea in children during the epidemiological season of clinical cases. Pharmateca Journal, 2020. T. 27. No. 9. P. 103–107.
2. Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. Архив внутренней медицины. № 2 (10). 2013. С. 46–53.
Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A. Antibiotic-associated diarrhea: relevance of the problem, prevention and therapy. Archives of Internal Medicine. No. 2 (10). 2013. S. 46–53.
3. Kiu R., Hall L. J. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. Emerg Microb Infect. 2018; 7(1): 141.
4. Alam S., Muchatag M. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian Pediatr. 2009. Vol. 46, No. 6. P. 491–496.
5. Hobbs B. C., Smith M. T., Oakley C. L., Warrack G. H., Cruickshank J. C. *Clostridium welchii* food poisoning. J. Hyg. 1953; 51: 75–101. DOI: 10.1017/S0022172400015515. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. McClane B. A.; Uzal F. A.; Miyakawa M. F.; Lyerly D.; Wilkins T. D. The enterotoxigenic *Clostridia*. In: The Prokaryotes, 3rd ed.; Dworkin M., Falkow S., Rosenberg E., Schleifer H., Stackebrandt E., Eds.; Springer NY Press.: New York, NY, USA, 2006; pp. 688–752.
7. Freedman J. C., A. Shrestha. *Clostridium perfringens* Enterotoxin: Action, Genetics, and Translational Application. Future Microbiol. 2016, 8, 73.

8. Rood J.I. et al. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme. *Anaerobe* (2018) 10.1016/j.anaerobe.2018.04.011.
9. Gilbert R. J. Cholesterol dependent cytolysins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 677: 56–66. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6327-5>.
10. Llanco LA., Nakano V., Avila-Campos M. J. Sialidase production and genetic diversity in *Clostridium perfringens* type A isolated from chicken with necrotic enteritis in Brazil. *Curr. Microbiol.* 2015; 70 (3): 330–7. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0722-5>.
11. Kiu R., Caim S., Alexander S., Pachori P., Hall L. J. Probing genomic aspects of the multihost pathogen *Clostridium perfringens* reveals significant pangenome diversity, and a diverse array of virulence factors. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2485. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02485>.
12. Li J., McClane B. A. NanI sialidase can support the growth and survival of *Clostridium perfringens* strain F4969 using sialylated host macromolecules (Mucin) or Caco-2 cells. *Infect. Immun.* 2018; 86 (2): e00547–17. <https://doi.org/10.1128/iai.00547-17>.
13. Yan X., Porter C. J., Hardy S. P., Steer D., Smith A. I., Quinsey N. S., et al. Structural and functional analysis of the pore-forming toxin NetB from *Clostridium perfringens*. *mBio*. 2013; 4(1): e00019–13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00019-13>.
14. Wisniewski J. A., Rood J. I. The Tcp conjugation system of *Clostridium perfringens*. *Plasmid*. 2017; 91: 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2017.03.001>.
15. Li J., Adams B., Bannam T., Mijamoto K. et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013 Jun; 77 (2): 208–233. DOI: 10.1128/MMBR.00062-12.
16. Kiu R., Brown J., Bedwell H., Leclaire C. et al. Genomic analysis on broiler-associated *Clostridium perfringens* strains and exploratory caecal microbiome investigation reveals key factors linked to poultry necrotic enteritis. *Animal Microbiome* (2019) 1: 12. <https://doi.org/10.1186/s42523-019-0015-1>.
17. Centers for Disease Control and prevention. Fatal foodborne *Clostridium perfringens* illness at a state psychiatric hospital – Louisiana, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61 (32): 605–8.
18. Li J., Freedman J. C., Evans D. R., McClane B. A. CodY promotes sporulation and enterotoxin production by *Clostridium perfringens* type A strain SM101. *Infect. Immun.* 2017; 85 (3): e00855–16. <https://doi.org/10.1128/iai.00855-16>.
19. Gilbert M., Jolivet-Reynaud C., Popoff M. R. Beta2 toxin, a novel toxin produced by *Clostridium perfringens*. *Gene*. 1997; 203 (1): 65–73. [https://doi.org/10.1016/s03781119\(97\)00493-9](https://doi.org/10.1016/s03781119(97)00493-9).
20. Llanco LA., Nakano V., Avila-Campos M. J. Sialidase production and genetic diversity in *Clostridium perfringens* type A isolated from chicken with necrotic enteritis in Brazil. *Curr. Microbiol.* 2015; 70 (3): 330–7. <https://doi.org/10.1007/s00284-0140722-5>.
21. Li J., McClane B. A. NanI sialidase can support the growth and survival of *Clostridium perfringens* strain F4969 using sialylated host macromolecules (Mucin) or Caco-2 cells. *Infect. Immun.* 2018; 86(2): e00547–17. <https://doi.org/10.1128/iai.00547-17>.

Статья поступила / Received 06.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.08.2021

Принята к публикации / Accepted 05.09.2021

Сведения об авторах

Кветная Ася Степановна, д.м.н., проф., в.н.с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии. E-mail: asya41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8939-2973

Железова Людмила Ильинична, к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной микробиологии. ORCID: 0000-0001-8071-3243

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Кветная Ася Степановна. E-mail: asya41@mail.ru

About authors

Kvetnaya Asya S., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Research Dept of Medical Microbiology and Molecular Microbiology. E-mail: asya41@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8939-2973

Zhelezova Lyudmila I., PhD Med, senior researcher at Research Dept of Medical Microbiology and Molecular Microbiology. ORCID: 0000-0001-8071-3243

Pediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kvetnaya Asya S. E-mail: asya41@mail.ru

Для цитирования: Кветная А.С., Железова Л.И. *Clostridium perfringens* – антибиотико-ассоциированные и спорадические диареи у детей: возрастные, анамнестические и клинико-лабораторные характеристики. *Медицинский алфавит*. 2021; (32): 10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-10-15>.

For citation: Kvetnaya A.S., Zhelezova L.I. *Clostridium perfringens* – antibiotic-associated and sporadic diarrhea in children: age, anamnestic and clinical and laboratory features. *Medical alphabet*. 2021; (32):10–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-10-15>



РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Менингококковая инфекция

- недооцененные проблемы.
Другие бактериальные
и вирусные поражения
нервной системы

15-16 февраля 2022 г Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», Пироговская наб., 5/2



На Конференции будут доложены результаты изучения менингококковой инфекции специалистами ведущих лечебных учреждений России, обобщен опыт диагностики, профилактики и лечения заболеваний, вызываемых менингококком, а также предложены подходы к решению проблем, стоящих перед здравоохранением. Отдельные заседания будут посвящены другим бактериальным и вирусным поражениям нервной системы

Заявка на аккредитацию коференции подана в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Посещение научных заседаний и выставки – бесплатное. Предварительная регистрация обязательна



Продолжаем принимать
заявки от партнеров
и участников выставки

Подробная информация и регистрация на сайтах:



www.congress-ph.ru
+7 (812) 677-31-56
welcom@congress-ph.ru



www.ipoeasid.ru

Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар

Е. К. Шушакова¹, Н. А. Мешкова², Д. А. Хавкина³, П. В. Чухляев³, Т. А. Руженцова^{3,4}

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

⁴Филиал ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“» в г. Москве

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается роль вирусов простого герпеса 1-го, 2-го типа в развитии нарушений репродуктивной функции у семейных пар. На клиническом примере показаны сложности диагностики, возможные ошибки в подходах к лечению, отсутствие результата от применения методов искусственного оплодотворения при наличии персистирующей герпетической инфекции. Обоснованная, по данным дополнительных лабораторных исследований, продолжительная противовирусная терапия у супругов привела к наступлению беременности и рождению ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацикловир, бесплодие, вирус простого герпеса, герпес 1-го и 2-го типа, герпетическая инфекция, простой герпес.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Importance of herpes simplex virus in development of infertility in married couples

E. K. Shushakova¹, N. A. Meshkova², D. A. Khavkina³, P. V. Chukhlaev³, T. A. Ruzhentsova^{3,4}

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

⁴Moscow Medical University 'REAVIZ', Moscow, Russia

SUMMARY

The article considers the role of herpes simplex viruses of 1st, 2nd types in the development of reproductive disorders in married couples. The clinical example shows the difficulties of diagnosis, possible errors in treatment approaches, and the lack of results from the use of artificial insemination methods in the presence of persistent herpetic infection. Prolonged antiviral therapy led to the onset of pregnancy and the birth of a child.

KEY WORDS: acyclovir, infertility, herpes simplex virus, herpes type 1 and 2, herpes infection, herpes simplex.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors claim that there is no conflict of interest.

Нарушение репродуктивной функции в семейных парах является одной из наиболее актуальных проблем в современном обществе и, по данным различных авторов, встречается с частотой до 15–45 % пар. По данным из РФ, бесплодие у женщин регистрируется по разным регионам РФ с частотой от 16 до 20 %. Причины развития бесплодия многообразны, могут быть обусловлены как нарушениями женской репродуктивной системы, так и мужской [1]. Несмотря на множество причин, вызывающих бесплодие в семейных парах, большое значение имеют различные инфекции – как вирусные, так и бактериальные.

Роль вирусов в развитии бесплодия, как у женщин, так и у мужчин, была оценена в значительном количестве проведенных исследований. Часто в качестве этиологического фактора бесплодия в семейной паре рассматривается вирус простого герпеса (ВПГ). Однако его непосредственное влияние на патологические изменения оценить сложно. В то же время клинические исследования показывают, что его роль зачастую недооценена, несмотря на широкое распространение в популяции человека. В России число пациентов с хроническими формами герпетической инфек-

ции, включая генитальные формы заболевания, в настоящее время приближается к 20 миллионам. Глобальная высокая распространенность герпетической инфекции общеизвестна, однако разнообразие форм, от бессимптомного носительства до выраженных клинических проявлений с поражением различных органов и систем, представляет собой существенные трудности для диагностики и определения значимости для конкретного пациента [2].

По результатам исследований подтверждено, что возбудители, относящиеся к группе герпеса, вызывают различные воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов у женщин. Среди них – вагиниты, цервициты, эндометриты, поражение фаллопиевых труб. У женщин с бесплодием комплексная лабораторная диагностика в 74,63 % случаев выявила единственный этиологический фактор, среди которых ВПГ 1-го, 2-го типа был выявлен в 46,03 %, а цитомегаловирус (ЦМВ) – в 28,60 % случаев [3, 4]. Уточнение с помощью дополнительных обследований привело к выводу о том, что трубно-перитонеальное бесплодие у этих пациенток было сформировано в результате хронической герпетической инфекции.

Вследствие особенностей ВПГ при генитальном инфицировании выделение вируса наблюдают во всех органах репродуктивной системы, иннервируемых пудендальным нервом [5].

Рассматриваются различные механизмы действия ВПГ, приводящие к бесплодию. Одним из них является изменение вязкости слизи цервикального канала, что без влияния других факторов уже может приводить к цервикальному бесплодию [6]. В то же время лабораторные обследования женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) подтвердили наличие инфекции, в том числе ВПГ 1-го типа в ооцитах [4].

В других работах была показана гибель эмбриона при контакте с инфицированными клетками эндометрия, обусловленная как непосредственной вирусной контаминацией эмбриона, так и опосредованной, за счет усиления цитотоксического звена иммунитета под влиянием ВПГ с последующим нарушением имплантации эмбриона [6].

Герпетическая инфекция негативно влияет на репродуктивную функцию от зачатия до рождения ребенка. В зависимости от стадии эмбриогенеза, на котором произошло инфицирование, могут произойти хромосомные патологии, бласто- и эмбриопатии, часто сопровождающиеся неразвивающейся беременностью, до поздних фетопатий с поражением различных органов и систем, вплоть до летальных исходов новорожденного ребенка [4, 7].

В отечественной литературе подробно описана корреляция между присутствием ВПГ-1,-2 в эякуляте и бесплодием в браке, невынашиванием беременности и нарушением ранних стадий эмбрионального развития. Имеются отдельные сведения о высокой частоте распространения ВПГ 1-го и 2-го типов у мужчин при идиопатическом бесплодии и корреляции вирусной нагрузки со снижением основных показателей сперматогенеза [8, 9, 10].

В настоящее время растет число данных о том, что вирусные инфекции репродуктивных органов все чаще являются причиной бесплодия в паре, в 15 % случаев оказываются основным фактором. При этом почти в половине всех случаев определить истинную этиологию процесса не удастся.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных негативному влиянию герпетической инфекции на репродуктивную функцию мужчин и женщин, в настоящее время отсутствуют общепринятые подходы к диагностике инфекции, вызванной ВПГ-1,-2, в семейных парах, не систематизированы данные о нетипичных проявлениях с вовлечением внутренних половых органов. В большинстве случаев обследование семейных пар с нарушением репродуктивной функции ограничивается анализом биоматериала, полученного путем соскоба из уrogenитального тракта, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ВПГ-1,-2 и исследованием сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления специфических иммуноглобулинов G и M к ВПГ 1-го, 2-го типа. Данные исследования не всегда дают возможность вовремя выявить активацию и установить герпетическую инфекцию, а также назначить специфическое лечение, что ведет к поискам других причин нарушения фертильности, проведению необоснованных инвазивных

процедур, включая ЭКО, при котором ВПГ 1-го, 2-го типа является существенным препятствием для наступления и вынашивания беременности.

В медицинской литературе присутствует большое количество публикаций о типичных проявлениях генитального герпеса на половых органах, но это далеко не отражает полную картину, развивающуюся при инфицировании ВПГ-1,-2 в семейных парах с нарушениями репродуктивной функции. Достаточно полно описаны подходы к диагностике с помощью ИФА для выявления антител IgM и IgG к ВПГ-1, 2, но они не дают сведений о локализации и выраженности процесса. Рутинный метод ПЦР для выявления ВПГ-1,-2 при отсутствии явных герпетических высыпаний оказывается нередко неэффективным для диагностики, поскольку в настоящее время имеются изоляты этого вируса с заменами нуклеотидов в участке связывания праймеров, что становится причиной отрицательного результата анализа [11]. В литературе описаны ложноотрицательные результаты ПЦР диагностики ВПГ-1,-2 [12].

Однако в настоящее время на практике нет единых подходов к ведению семейных пар, имеющих нарушения репродуктивной функции на фоне имеющейся инфекции ВПГ-1,-2 типов. Имеющиеся сведения, очевидно, требуют систематизации.

Представляемый клинический случай герпетической инфекции, выявленной у семейной пары с первичным бесплодием, подтверждает необходимость уточнения роли этих возбудителей и проведения лечебных мероприятий, направленных на достижение устойчивой ремиссии.

Клинический случай

На прием обратилась супружеская пара с жалобами на отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 7 лет. Возраст супругов на момент обращения: мужчине – 31 год, женщине – 28 лет. Информированное согласие на использование в научных целях обезличенных данных историй болезней и обследований от обоих супругов получено.

Супруга предъявляла жалобы на частые головные боли, которые связывала с переживаниями из-за отсутствия беременности, дискомфорт во влагалище после полового акта – зуд и дискомфорт при мочеиспускании.

Супруг активно жалобы не предъявлял, но при дополнительном расспросе указал на боли в пояснице, которые связывал исключительно с физической нагрузкой, а также на потягивание в мошонке после семяизвержения при половом контакте.

Из анамнеза супруги: наблюдалась у гинеколога с диагнозом «бесплодие I, нарушение менструального цикла (НМЦ), олигоменорея вторичная, гиперпролактинемия, хронический часто рецидивирующий цистит». Получала каберголин 0,0025 г каждые 72 часа на протяжении 2 лет, курсы прогестерона для поддержания II фазы менструального цикла по 6 месяцев (дидрогестерон 0,01 г два раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. В течение последнего года применение вспомогательных репродуктивных технологий: три ЭКО + метод ИКСИ (*англ.* Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Первые два ЭКО – неудачные. Третий цикл ЭКО закончился анэмбрионией с медикаментозным прерыванием беременности. Цикл регулярный на фоне приема дидрогестерона.

Из анамнеза супруга: наблюдался у уролога в течение последних 3 лет с диагнозом «мужское бесплодие, хронический простатит». За последние 1,5 года пациент получил три курса антибактериальной терапии в связи с наличием роста условно патогенной флоры, по данным бактериологического исследования посева эякулята. Однако эффект от проведенной терапии, по повторным лабораторным результатам, был лишь частичным и кратковременным. В спермограмме: олигоастенотератозооспермия, лейкоспермия. Гормональный статус в норме.

При бактериологическом исследовании эякулята на 1-й неделе от момента обращения выделены условно патогенные микроорганизмы *Escherichia coli* (1×10^6), *Klebsiella pneumonia* (1×10^4). С учетом этих данных проведена антибактериальная терапия: цiproфлоксацин 0,5 г два раза в сутки в течение 10 суток, вобэнзим по три таблетки три раза в день в течение месяца, азоксимера бромид суппозитории 12 мг ректально через день в течение 20 дней.

После этого курса при повторном бактериологическом исследовании эякулята выделены *Enterococcus faecalis* (1×10^6) и *Proteus mirabilis* (1×10^4). По результатам анализа секрета предстательной железы выявлен лейкоцитоз (20–40 в поле зрения). В связи с обнаруженными новыми микроорганизмами рекомендован повторный курс антибиотикотерапии: офлоксацин 0,4 г два раза в сутки в течение 10 дней, орнидазол 0,5 г два раза в сутки в течение 5 суток, витапрост ректально в течение 10 дней, хорионический гонадотропин 1000 Ед внутримышечно через день в течение 40 дней.

После второго курса терапии, по результатам бактериологического исследования, вновь выявлены *Escherichia coli* (1×10^7) и *Staphylococcus epidermidis* (1×10^3). В связи с этим рекомендован новый третий курс антибактериальной терапии: амоксициллин + клавулановая кислота 0,875 / 0,125 г два раза в сутки в течение 10 дней, спеман две таблетки три раза в день в течение 3 месяцев, аевит по одной капсуле три раза в день в течение 10 дней.

Повторные результаты анализа спермы подтверждали сохранение изменений в спермограмме – лейкоспермию и олигоастенотератозооспермию.

Семейная пара полностью обследована с помощью методов лабораторной диагностики инфекций – методом ПЦР на наличие инфекций, передаваемых половым путем. Методом ИФА оба супруга обследованы на TORCH-инфекции. Выявлены иммуноглобулины G к ВПГ-1, -2, ЦМВ, краснухе. По результатам диагностики методом ПЦР, признаков инфекционной этиологии не выявлено. Иммуноглобулины класса M не обнаружены.

По данным осмотра супруги: матка нормальных размеров, подвижна, придатки не увеличены, безболезненные. Своды свободные. Отмечается увеличение лимфатического узла в паховой области справа до 1,8 см. Узел уплотнен, безболезненный, подвижен, овоидной формы. Шейка матки гиперемирована, инъецирована. Выделения скудные, светлые.

По данным осмотра супруга: без значимых изменений.

Результаты дополнительных обследований. Выполнен соскоб из цервикального канала и заднего свода влагалища супруги для последующего лабораторного исследования методом ПЦР на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria*

gonococcus, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, а также вирусы ЦМВ, ВПГ-1, -2, вирус папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов. По результатам диагностики, указанные инфекционные маркеры не обнаружены.

По результатам микроскопии содержимого цервикального канала, влагалища и уретры, выявлен лейкоцитоз в цервикальном канале (до 40 клеток в поле зрения).

По результатам электронно-микроскопического исследования эякулята супруга, выявлены вирионы группы герпеса в восьми сперматозоидах.

В связи с выявленными, по результатам микроскопии, изменениями, содержимое влагалища и цервикального канала супруги, а также сперма супруга направлены на исследование культуральным методом на ВПГ 1-го и 2-го типа и ЦМВ.

По результатам вирусологического исследования, выявлен ВПГ в содержимом цервикального канала (в 30 % клеток) и в эякуляте (в 40 % клеток). Данный метод исследования является «золотым стандартом» диагностики вирусной инфекции [2], дополнительного типирования не предполагает. Цитомегаловирус не выявлен.

После выделения ВПГ обоим супругам был назначен противогерпетический препарат ацикловир 0,4 г четыре раза в сутки на 5 дней, затем, с учетом длительного анамнеза, противорецидивная терапия 0,4 г два раза в день в течение 3 месяцев.

Длительность курса рекомендована исходя из продолжительности созревания (64 дня) и сохранения в организме мужчины (30 дней) сперматозоида. Дополнительно в качестве микроэлемента, участвующего в процессах репарации и продукции половых гормонов, был рекомендован сульфат цинка 0,044 г раз в день.

С целью исключения передачи вируса между партнерами рекомендована контрацепция в течение всего курса лечения исключительно с презервативом.

Через месяц терапии повторное культуральное исследование не выявило ВПГ у обоих партнеров.

На втором месяце после начала терапии семейная пара получила долгожданную беременность естественным путем.

Беременность на всем протяжении протекала с угрозой прерывания, развитием геморрагического цистита с выраженным болевым синдромом в 20 недель беременности, фетоплацентарной недостаточностью осложненной внутриутробной задержкой развития плода (ВУЗРП) I степени, что, вероятно, было следствием поражения органов репродуктивной системы на фоне длительной персистенции вируса герпеса.

С учетом результатов анализа мочи (лейкоцитурия, эритроцитурия, лимфоцитурия с отсутствием бактерий и нитратов в моче, положительным результатом на наличие ВПГ методом ПЦР), для купирования симптомов геморрагического цистита был назначен ацикловир 0,2 г пять раз в день на 5 дней. Симптоматика купирована.

Роды произошли естественным путем в 38,5 недели. Родился мальчик весом 2890 г, ростом 51 см, 8/8 баллов по шкале Апгар. Выписан на пятые сутки домой в удовлетворительном состоянии. На данный момент мальчику 6 лет, растет и развивается в соответствии с возрастом, антитела к ВПГ (иммуноглобулины G и M) в крови отсутствуют.

Таким образом, результаты дополнительного обследования и лечения показали, что причиной бесплодия у данной семейной пары была особая форма генитального герпеса. Отрицательный результат, полученный методом ПЦР, не всегда означает отсутствие вируса, поскольку во взятом биоматериале может быть слишком малое количество вируса или наличие компонентов, ингибирующих реакцию полимеразной цепной реакции. В роли такого ингибитора может быть слизь цервикального канала. Безусловно, в случаях обоснованного подозрения на инфекционную этиологию бесплодия необходимо дополнительное лабораторное обследование с помощью различных методов, включая культуральный вирусологический, что было предложено рядом исследователей [2, 3, 4], но нечасто применяется в повседневной практике.

При составлении схемы терапии необходимо учитывать физиологические особенности пораженных тканей, сроки созревания и жизнеспособности отдельных клеток, а при лечении бесплодия – сперматозоидов, поскольку раннее завершение курса лечения может провоцировать рецидивы через короткие промежутки времени.

Заключение

Вирус простого герпеса может быть основной причиной длительного бесплодия в семейных парах. Противогерпетическая терапия, назначенная по результатам адекватной лабораторной диагностики, с учетом физиологических особенностей пораженных органов, приводит к наступлению беременности с благоприятным исходом.

Список литературы / References

1. Паскарь С.С. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы). С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский. Проблемы репродукции. 2017. № 23 (5). С. 23–26. Pascar S.S. Epidemiological aspects of infertile marriage (literature review). S.S. Pascar, K. Yu. Boyarsky. Reproduction Problems. 2017. No. 23 (5). S. 23–26.
2. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: ГТУ, 2020; 316 с. Mardarly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention. Orekhovo-Zuevo: State Technical University, 2020; 316 s.
3. Медведев Б.И., Теплова С.Н., Зайнетдинова Л.Ф. Диагностика генитальной герпесвирусной инфекции у женщин с трубноперионеальным бесплодием. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2009; 2: 80–5. Medvedev B.I., Teplova S.N., Zainetdinova L.F. Diagnosis of genital herpesvirus infection in women with tuboperitoneal infertility. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2009; 2: 80–5.

4. Куш А.А., Кистенева Л.Б., Климова Р.Р., Чешик С.Г. Роль герпесвирусов в развитии заболеваний урогенитального тракта и бесплодия у женщин. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 317–325. Kushch A.A., Kisteneva L.B., Klimova R.R., Cheshik S.G. The role of herpes viruses in the development of diseases of the urogenital tract and infertility in women. Virology Issues. 2020; 65 (6): 317–325.
5. Tata S., Johnston C., Huang M.L. et al. Overlapping reactivations of herpes simplex virus type 2 in the genital and perianal mucosa. J Infect Dis. 2010; 201 (4): 499–504.
6. Абдулмеджидова А.Г., Пор К.В., Завалишина Л.Э., Куш А.А. Интрафолликулярное инфицирование вирусом простого герпеса ооцитов млекопитающих и человека. Вопросы вирусологии. 2014; Т. 59 (1). С. 42–46. Abdulmedzhidova A.G., Rog K.V., Zavalishina L.E., Kushch A.A. Intrafollicular herpes simplex virus infection of mammalian and human oocytes. Virology Issues. 2014; T. 59 (1). S. 42–46.
7. Шушаклова Е.К., Руженцова Т.А., Николаева С.В. Механизмы влияния вирусов простого герпеса при неразвивающейся беременности. Инфекционные болезни. 2019. Т. 17. № 3. С. 15–19. Shushakova E.K., Ruzhentsova T.A., Nikolaeva S.V. The mechanisms of influence of herpes simplex viruses in non-developing pregnancies. Infectious Diseases. 2019. Vol. 17. No. 3. P. 15–19.
8. Науменко В.А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции in vitro и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 03.00.06. Науменко Виктор Алексеевич [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т вирусологии им. Д.И. Иванова РАН]. Вирусология. Москва, 2009. 26 с. Naumenko V.A. Detection of herpes simplex virus and cytomegalovirus in male germ cells during experimental infection in vitro and in the ejaculate of men with impaired fertility: abstract of thesis. ... candidate of medical sciences: 03.00.06. Naumenko Viktor Alekseevich [Place of defense: Research Institute of Virology n.a. D.I. Ivanovsky of RAMS]. Virology. Moscow, 2009. 26 p.
9. Бочарова Е.Н., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Брагина Е.Е., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. и др. Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса. Онтогенез. 2008; 39 (1): 47–57. Bocharova E.N., Kurilo L.F., Shileiko L.V., Bragina E.E., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G. and other Analysis of the population of germ cells in the ejaculate of men infected with the herpes simplex virus. Ontogenesis. 2008; 39 (1): 47–57.
10. Тюленев Ю.А. Влияние вируса простого герпеса и цитомегаловируса на мужские половые клетки и сперматогенез при экспериментальной инфекции in vitro и in vivo: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 03.01.03. Тюленев Юрий Александрович [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т вирусологии им. Д.И. Иванова РАН]. Москва, 2012. 25 с. Tyulenev Yu.A. The effect of herpes simplex virus and cytomegalovirus on male germ cells and spermatogenesis in experimental infection in vitro and in vivo: abstract of thesis. ... candidate of biological sciences: 03.01.03. Tyulenev Yuri Alexandrovich [Place of defense: Scientific research. Research Institute of Virology n.a. D.I. Ivanovsky of RAMS]. Moscow, 2012. 25 p.
11. Сергеев О.В., Бошняк Р.Е., Баринский И.Ф. Высокопродуктивное секвенирование в диагностике и профилактике инфекции простого герпеса. Вопросы вирусологии. 2020; 65 (3): 126–131. Sergeev O.V., Boshyan R.E., Barinsky I.F. Highly productive sequencing in the diagnosis and prevention of herpes simplex infection. Virology Issues. 2020; 65 (3): 126–131.
12. Ahmed R, Kiani IG, Shah F, et al. Herpes simplex encephalitis presenting with normal csf analysis. J Coll Physicians Surg Pak. Nov; 23 (10): 815–7. DOI: 11.2013/JCPS.

Статья поступила / Received 06.10.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.10.2021

Принята к публикации / Accepted 28.10.2021

Сведения об авторах

Шушаклова Екатерина Константиновна, м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Мешкова Наталья Андреевна, студентка III курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Хавкина Дарья Александровна, м.н.с. клинического отдела, врач клинко-диагностического центра³. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Чухляев Павел Владимирович, м.н.с. научного клинко-диагностического отдела, врач клинко-диагностического центра³. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., проф., зам. директора по клинической работе³, зав. кафедрой внутренних болезней⁴. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

⁴Филиал ЧУ ООБВ «Медицинский университет «РЕАВИЗ» в г. Москве

Автор для переписки: Шушаклова Екатерина Константиновна. E-mail: ketlu@bk.ru

About authors

Shushakova Ekaterina K., junior researcher at Clinical Dept of Infectious Pathology¹. E-mail: ketlu@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2619-9110

Meshkova Natalia A., student of 3th year of Faculty 'Clinical Institute of Children's Health n.a. N.F. Filatov². E-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3904-7108

Khavkina Daria A., junior researcher at Clinical Dept, physician of Clinical and Diagnostic Centre³. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Chukhlaev Pavel V., junior researcher at Scientific Clinical and Diagnostic Dept, physician of Clinical and Diagnostic Centre³. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Ruzhentsova Tatiana A., DM Sci (habil.), professor, deputy director for clinical work³, head of Dept of Internal Medicine⁴. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

⁴Moscow Medical University 'REAVIZ', Moscow, Russia

Corresponding author: Shushakova Ekaterina K. E-mail: ketlu@bk.ru

For citation: Shushakova E.K., Meshkova N.A., Khavkina D.A., Chukhlaev P.V., Ruzhentsova T.A. Importance of herpes simplex virus in development of infertility in married couples. Medical alphabet. 2021; (32):16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-16-19>.

Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита

З. В. Москвина¹, М. С. Евдокимов², Л. Г. Спивак¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ООО «Семейная поликлиника № 4», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита. Целью программы было оценить изменение длительности безрецидивного течения рецидивирующего цистита и эффективность курсового лечения Нифуратела-СЗ в терапии рецидивирующего цистита. В ходе неинтервенционной программы было показано, что Нифурател-СЗ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неинтервенционная программа, цистит, нифурател, рецидивирующий цистит, хронический цистит, инфекции нижних мочевых путей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of open prospective study of clinical assessment of efficacy and safety of Nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis

Z. V. Moskvina¹, M. S. Evdokimov², L. G. Spivak¹

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Family Polyclinic No. 4 Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of an open prospective study of the clinical assessment of the efficacy and safety of the use of nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis. The aim of the program was to assess the change in the duration of the relapse-free course of recurrent cystitis and the effectiveness of the course treatment with Nifuratel-SZ in the treatment of recurrent cystitis. During a non-interventional program, Nifuratel-SZ has been shown to be an effective and well-tolerated drug for the treatment of recurrent uncomplicated lower urinary tract infection.

KEY WORDS: non-interventional program, cystitis, nifuratel, recurrent cystitis, chronic cystitis, lower urinary tract infections.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность лечения обострений рецидивирующего цистита, несмотря на довольно глубокую изученность, остается в повестке дня практикующего уролога, а также гинеколога и врача общей практики (терапевта). Связано это с тем, что имеющиеся результаты многочисленных исследований, познания в микробиоме мочевого пузыря, данные этиопатогенеза и четкие клинические рекомендации научных сообществ оставляют ряд нерешенных вопросов и ставят перед нами определенные задачи.

Развитию рецидива способствуют применение спермицидов, менопауза, сахарный диабет и множество других факторов. В целом не менее 60% пациенток имеют рецидивирующие формы заболевания. Важное значение имеет и социально-экономическая сторона этого заболевания: в связи с внезапным началом, острым течением,

ярко выраженной симптоматикой цистит представляет для женщин серьезные неудобства. Это приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной дезадаптации, снижению физической и психической активности, работоспособности, ограничению возможности передвижений, посещения работы и учебных заведений в течение нескольких дней.

Немаловажным аспектом лечения рецидивирующих неосложненных инфекций нижних мочевых путей является антибиотикорезистентность. Данная проблема актуальна и для России. К сожалению, в нашей стране врачи не всегда следуют рекомендациям и не назначают препараты первой линии. Более того, вместо этого нередко случаи применения тех антибактериальных средств, которые исключены из рекомендаций по лечению цистита. С другой стороны, нежелание пациенток

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения из исследования, а также расписание процедур по исследованию

Критерии включения	1. Наличие подписанного и датированного пациенткой информированного согласия до проведения любых процедур исследования 2. Женщины в возрасте от 18 до 60 лет включительно. Женщины подходят для включения и участия в исследовании, если они неспособны к деторождению (то есть физиологически не могут забеременеть, включая женщин в постменопаузе или после хирургической стерилизации) или способны к деторождению, но во время визита на скрининг и визита рандомизации тест на беременность отрицательный и пациентка согласна постоянно и правильно использовать один из приемлемых методов контрацепции (то есть в соответствии с одобренной инструкцией по применению препарата и инструкциями врача в течение исследования – начиная от скрининга и до контакта в периоде последующего наблюдения) 3. Пациентки, у которых документально подтверждены (включая текущий эпизод) три эпизода неосложненной инфекции нижних мочевых путей в течение последних 12 месяцев или два эпизода за последние 6 месяцев и имеется рецидив инфекции в настоящее время¹
Критерии невключения	1. Возникновение симптомов рецидива инфекции нижних мочевыводящих путей более чем в течение 48 часов до момента скрининга 2. Необходимость лечения в условиях стационара 3. Применение системной антибактериальной терапии в течение 7 дней до визита на скрининг 4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящий момент или в анамнезе 5. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция 6. Бактериальный уретрит гонококковой этиологии 7. Осложненная инфекция нижних мочевыводящих путей (МВП), включая: • наличие постоянного катетера или стента (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря; • объем остаточной мочи более 100 мл; • обструктивная уропатология любой этиологии (включая нейрогенный мочевой пузырь, МКБ, опухоли); • пузырно-мочеточниковый рефлюкс или другие функциональные нарушения; • реконструктивные операции на МВП с использованием сегмента подвздошной кишки или созданием кондукта; • химические или лучевые поражения уретрителя; • пери- и послеоперационные инфекции нижних МВП; • почечная недостаточность; • трансплантация почек; • сахарный диабет; • иммунодефицитные заболевания 8. Беременность, кормление грудью 9. Повышенная чувствительность к нифурателю в анамнезе 10. Заболевания ЦНС: эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), снижение кровотока в сосудах мозга, органические поражения головного мозга или инсульт 11. Психические заболевания: депрессия, психоз 12. Наличие тяжелой сопутствующей патологии любого органа или системы, которая, по мнению исследователя, может существенно повлиять на оценку эффективности или безопасность участия пациента в исследовании 13. Прием любого незарегистрированного препарата в течение 28 дней до включения в исследование 14. Одновременное участие в любом другом клиническом исследовании 15. Алкоголизм, прием наркотических препаратов, злоупотребление любыми другими лекарственными препаратами в настоящее время или в анамнезе
Критерии исключения	1. Желание пациентки прекратить участие в исследовании на любом этапе его проведения 2. Решение исследователя, что продолжение участия в исследовании противоречит интересам пациентки 3. Появление критериев невключения 4. Для пациенток с рецидивирующей инфекцией нижних мочевыводящих путей: бактериурия ниже 10^3 КОЕ/мл, по данным бактериологического исследования мочи, проведенного на скрининге 5. Неэффективность повторного курса антибактериальной терапии 6. Неэффективность одного курса антибактериальной терапии рецидива инфекции 7. Необходимость или проведение дополнительного лечения, которое запрещено условиями настоящего протокола 8. Прекращение исследования исследователем или регуляторными органами

¹Диагностическими критериями являются наличие как минимум одного из клинических симптомов: 1) дизурия, императивные и частые позывы, боль в надлобковой области; 2) лейкоцитурия (при общем анализе мочи с использованием тест-полосок); 3) отсутствие патологического отделяемого из влагалища.

обращаться за квалифицированной помощью, самолечение, несоблюдение адекватных курсов и дозировок антимикробных препаратов – все это лишь ужесточает проблему антибиотикорезистентности.

Очевидно, что терапия рецидивирующего цистита должна быть в первую очередь патогенетически обоснованной. И, как было упомянуто выше, учитывать соответствующие рекомендации по диагностике и лечению.

При рецидивирующей инфекции, как известно из клинических рекомендаций по лечению бактериального цистита у взрослых, рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мочи. Также рекомендуется при рецидивирующем посткоитальном цистите выполнить бактериологическое исследование влагалищного содержимого для выявления этиологических уропатогенов и для исключения инфекций, передаваемых половым путем, которые могут влиять на дисбиоз влагалища и тем самым снижать их защитную функцию при восходящем пути инфицирования мочевых путей.

Бактериологическое исследование мочи проводят для выявления возбудителя и его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам. По российским и международным исследованиям, в 70–80 % случаев возбудителем цистита являются *E. coli*, реже – другие грамотрицательные бактерии, чувствительные к фосфомицину, триметоиму, фуразидину, нитрофурантоину. Бактериологический анализ мочи с определением чувствительности уропатогена к антибактериальным препаратам существенно облегчает его выбор.

Нами было решено провести клиническое исследование в рамках наблюдательной неинтервенционной программы по изучению эффективности и безопасности курсового лечения Нифуратела СЗ в терапии и рецидивирующего цистита.

Целью программы было исследование оценки клинической эффективности и безопасности Нифуратела СЗ в терапии и рецидивирующего цистита: изменение длительности

Таблица 2
График визитов и процедур

Период	Скрининг	Терапия	Наблюдение
Визит	Скрининг/ рандомизация	2	3
Дни	0	7–14	3 мес
Получение информированного согласия	X		
Демографические характеристики	X		
Сбор анамнеза, включая урологический анамнез	X		
Оценка жизненно-важных показателей (АД, ЧД, ЧСС, аксиллярная температура)	X	X	X
Физикальное обследование	X		
Общий анализ мочи	X	X	X
Тест мочи на беременность	X	X	X
Оценка соответствия критериям включения/невключения	X		
Оценка наличия критериев исключения	X		X
Бактериологическое исследование мочи	X	X	X
Оценка эффективности антибактериальной терапии		X	
Выдача исследуемого препарата		X	
Оценка приверженности терапии			
Оценка наличия рецидива			X
Регистрация НЯ/СНЯ	X	X	X

Таблица 3
Структура уропатогенов, выявленных у пациенток на скрининге

Патоген	Кол-во пациенток	Процент пациенток
<i>Escherichia coli</i>	40	75,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	11,3
<i>Proteus mirabilis</i>	6	11,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,9

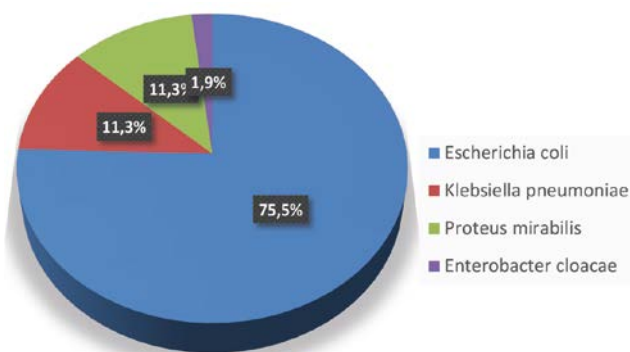


Диаграмма 1. Результаты анализа структуры патогенов демонстрируют преобладание *E. coli* над другими потенциальными возбудителями рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей.

безрецидивного течения рецидивирующего цистита и оценка эффективности курсового лечения Нифуратела СЗ в терапии рецидивирующего цистита.

Критериями эффективности при лечении обострения цистита являлись показатель лейкоцитурии и бактериурии в моче и скорость устранения симптоматики. Критериями эффективности в отношении профилактики рецидивов являлось количество рецидивов за время наблюдения (follow-up), а также время наступления первого рецидива после профилактического приема.

В рамках исследования на скрининг отводился 1 день, терапия проводилась в течении 1–2 недель, период наблюдения после завершения терапии составил 12 недель.

Критерии эффективности

Первичные

1. Длительность безрецидивного периода.

Вторичные

1. Число пациенток без лейкоцитурии и бактериурии (%) после окончания этапа терапии.
2. Частота рецидивов инфекции нижних мочевыводящих путей за период наблюдения.
3. Время до исчезновения клинических симптомов инфекции нижних мочевыводящих путей (дни).

В исследование было включено 60 пациенток в возрасте от 18 до 60 лет включительно с инфекцией нижних мочевыводящих путей (рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей: N 30.0; N 30.2; N 30.9), которым показано лечение в амбулаторных условиях.

В таблице 1 представлены критерии включения и исключения в исследование, критерии исключения из исследования, а также расписание процедур по исследованию.

Результаты исследования

60 пациенток было исходно включено в наблюдательную программу; по разным причинам 7 пациенток выбыло (lost for follow-up). При телефонных контактах с ними о НЯ сообщено не было, однако пациентки не выразили желания или возможности прийти на повторный визит для контрольного обследования. Поскольку оценить комплаентность нам не представлялось возможным, результаты безрецидивного течения РИМП у данных пациенток не учитывались в общем отчете.

Полностью завершили исследование 53 пациентки. Ниже приведены результаты именно этих участниц наблюдательной программы.

Всем пациенткам на скрининге и в дальнейшем на контрольном визите выполнялся культуральный анализ, и у всех на скрининге были выявлены патогены.

Наиболее важным критерием оценки эффективности терапии Нифурателом СЗ (первичным критерием) была длительность безрецидивного периода течения заболевания. Сроки наблюдения в рамках программы составляли 3 месяца. За это время у 47 (88,7%) пациенток не возникло рецидива (диаг. 2). Через 2 месяца рецидив возник у 3 пациенток, и у стольких же – через 3 месяца (по 5,7%).

Уменьшение доли пациентов с сохраняющейся лейкоцитурией также было одним из критериев оценки эффективности терапии пациенток с РИНМП Нифурателом СЗ (diag. 3). Только у 4 пациенток были выявлены лейкоциты в моче после проведенной терапии. Что касается выявления бактерий в моче (diag. 4), то ни у одной пациентки после терапии Нифурателом СЗ не была выявлена бактериурия и при посеве никаких микроорганизмов не определялось.

Суммарное количество рецидивов (diag. 5) свидетельствует о высокой эффективности Нифуратела в отношении профилактики обострений РИНМП. Только у 6 пациенток был диагностирован рецидив симптоматики за время наблюдения.

Следует также отметить, что ввиду характера исследования (наблюдательное неинтервенционное), пациенткам рекомендовался различный режим дозирования и длительности приема Нифуратела СЗ. Варианты приема препарата описаны в инструкции к применению, где сказано, что при лечении инфекции мочевыводящих путей взрослые пациентки принимают Нифурател 200 мг, в зависимости от тяжести течения заболевания, по 1–2 таблетки три раза в сутки в течение 7–14 дней.

В исследовании 28 пациенток принимали Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 7 дней, 13 пациенток принимали Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 14 дней, 7 пациенток принимали Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 7 дней, 5 пациенток принимали Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 14 дней.

Следует отметить, что рецидивы возникли у 4 пациенток, принимавших Нифурател СЗ по одной таблетке три раза в сутки в течение 7 дней, и у 3, принимавших Нифурател СЗ по две таблетки три раза в сутки в течение 7 дней.

Применение Нифуратела СЗ показало довольно быстрое исчезновение симптомов у большинства пациенток (diag. 6).

Время до исчезновения клинических симптомов инфекции нижних мочевыводящих путей у большинства (39,6%) пациенток произошло на 4-й день. Всего через 3 дня жалобы исчезли у 28,3% пациенток, что свидетельствует о высокой эффективности Нифуратела СЗ.

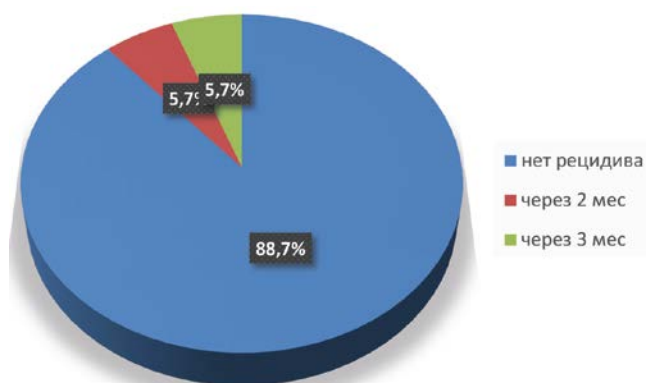


Диаграмма 2. Длительность безрецидивного периода.

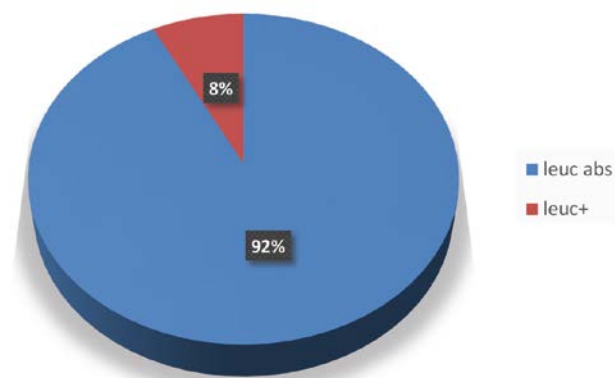


Диаграмма 3. Процент пациенток с лейкоцитурией после терапии.

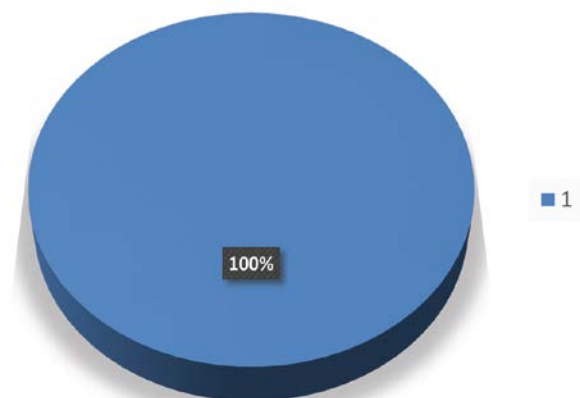


Диаграмма 4. Отсутствие бактериурии.

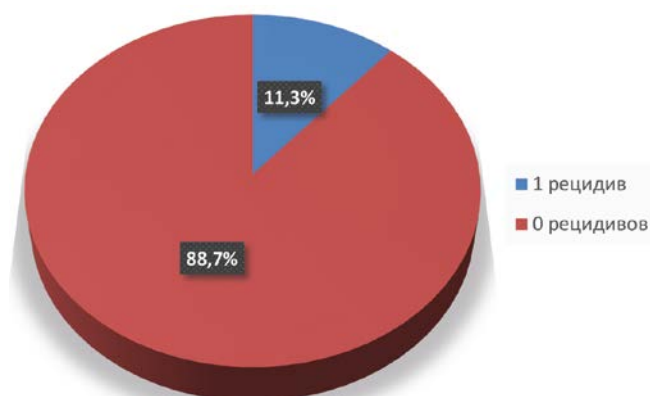


Диаграмма 5. Суммарное количество рецидивов.

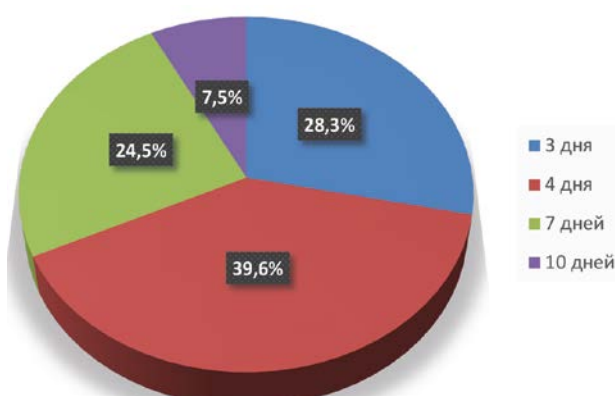


Диаграмма 6. Исчезновение симптомов.

Говоря о безопасности применения Нифуратела СЗ, следует отметить, что в ходе программы нежелательные явления (и только со стороны пищеварительной системы) возникли у 3 пациенток: тошнота – у 2 пациенток, диарея – у 1 пациентки. Аллергических реакций не было.

Резюмируя результаты нашей неинтервенционной программы, можно заключить, что Нифурател СЗ является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Надо также отметить, что возможным условием для адекватного своевременного начала терапии является безрецептурная выдача ряда антимикробных препаратов первой линии, включая Нифурател СЗ. Необходимо также информирование пациенток о правильной тактике и не-

обходимости своевременной лабораторной диагностики цистита (до начала приема антибиотиков). В терапии следует применять лекарственные препараты, наиболее изученные в клинических исследованиях и с хорошей доказательной базой.

Список литературы / References

1. Stamm WE, Norby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 2001; 183. Suppl 1: S1–S4. DOI: 10.1086/318850.
2. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Prim Care.* 2019; 46 (2): 191–202. DOI: 10.1016/j.pop.2019.01.001.
3. Kladenský J. Urinary tract infections in women – possibilities of differentiated approach in treatment and prevention. *Ceska Gynkol.* 2012; 77 (1): 5–9.
4. Vecchio M, Iroz A, Seksek I. Prevention of Cystitis: Travelling between the Imaginary and Reality. *Ann Nutr Metab.* 2018; 72 Suppl 2: 8–10. DOI: 10.1159/000488224.

Статья поступила / Received 23.11.21
Получена после рецензирования / Revised 30.11.21
Принята к публикации / Accepted 06.12.21

Сведения об авторах

Москвина Зоя Валерьевна¹. ORCID: 0000-0001-9004-1727

Евдокимов Михаил Сергеевич². ORCID: 0000-0002-1459-5098

Спивак Леонид Григорьевич¹. Scopus: 57196177636. ORCID: 0000-0003-1575-6268

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ООО «Семейная поликлиника № 4», Москва

About authors

Moskvina Zoya V.¹ ORCID: 0000-0001-9004-1727

Evdokimov Mikhail S.² ORCID: 0000-0002-1459-5098

Spivak Leonid G. Scopus: 57196177636. ORCID: 0000-0003-1575-6268

¹First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Family Polyclinic No. 4 Co., Moscow, Russia

Для цитирования: Москвина З. В., Евдокимов М. С., Спивак Л. Г. Результаты открытого проспективного исследования клинической оценки эффективности и безопасности применения Нифуратела во время обострений рецидивирующего цистита. *Медицинский алфавит.* 2021; (32): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-20-24>

For citation: Moskvina Z. V., Evdokimov M. S., Spivak L. G. Results of open prospective study of clinical assessment of efficacy and safety of Nifuratel during exacerbations of recurrent cystitis. *Medical alphabet.* 2021; (32):20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-20-24>.



Вручена премия «Врач с большой буквы» за реабилитацию пациентов после COVID-19

«Светя другим, сгораю сам» – под этим девизом ежегодная экспертная премия «Врач с большой буквы» вручается лучшим врачам разных специальностей,

Лауреатов определяет комиссия по результатам независимой экспертизы качества оказания медицинской помощи по ОМС. Это профессиональная награда для медиков, чья работа оказала существенное влияние на улучшение здоровья населения, учреждена компанией «АльфаСтрахование – ОМС» и проходит при поддержке региональных министерств и департаментов здравоохранения. В этом году номинантами стали 354 врача первичного звена из Брянской, Кемеровской, Новгородской, Мурманской, Ростовской, Омской, Тюменской, Тульской, Тверской, Челябинской областей, Краснодарского края, Республики Башкортостан, ХМАО – Югры. 118 из них получили награду за значимый вклад в реабилитацию пациентов после COVID-19 в рамках федеральной программы углубленной диспансеризации.

В начале года стало очевидно: вирус опасен не только в острой фазе. С отрицательным ПЦР-тестом болезнь не заканчивается. До 60% переболевших коронавирусом, а только в России на данный момент их более 4 миллионов человек, сталкиваются с осложнениями для здоровья. И это не только астения, депрессия, но и серьезные последствия для сердечно-сосудистой, дыхательной систем, обострения хронических заболеваний...

«Врачи еще накапливают статистику по частоте постковидных осложнений, но уже ясно, что даже через 3–6 месяцев после болезни возникают инфаркты и аритмия сердца, которым впервые столкнувшийся с ними человек не придает значения, но которые могут привести к фатальным

последствиям, – говорит академик РАН и РАМН, директор Института кардиологии имени А. А. Мясникова Юрий Беленков. – В то же время они легко выявляются при первом осмотре врачом. А, например, своевременная госпитализация и соответствующее лечение пациента с острыми формами ишемической болезни сердца может снизить необратимые последствия и сократить наступление летального исхода от инфаркта миокарда в два раза. Поэтому профилактика и углубленная диспансеризация особенно важны для национального здравоохранения в период пандемии».

В июле этого года Правительство объявило о начале углубленной диспансеризации. По словам председателя Правительства РФ Михаила Мишустина, болезнь не проходит бесследно, у нее бывают крайне тяжелые последствия. Только своевременное обследование поможет выявить возможные осложнения, получить рекомендации врачей и начать своевременное лечение, подчеркнул премьер.

Поскольку диспансеризацию проводят медики первичного звена здравоохранения, они и стали героями премии «Врач с большой буквы». Победителей экспертная комиссия определила по шести критериям, включая количественные показатели проведения углубленной диспансеризации и достижения врача по реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

«Пандемия началась с десятков заболевших, теперь счет идет на миллионы, – говорит генеральный директор компании «АльфаСтрахование – ОМС» Андрей Рыжаков. – Премия этого года вручается врачам первичного звена. Благодаря им миллионы людей, столкнувшихся с этой коварной болезнью, шаг за шагом возвращаются к нормальной жизни».



Нифурател-С3

Широкий
спектр действия:



- Вульвовагиниты
- Инфекции мочевых путей
- Инфекции ЖКТ

Подходы к терапии рецидивирующей экземы в практике врача-терапевта (клинический пример)

Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

В среднем от 2 до 5% взрослого населения в мире страдает от рецидивирующей экземы. Лечение нередко оказывается безрезультативным, несмотря на подбор терапии в соответствии с имеющимися рекомендациями. В числе основных методов лечения экземы – длительная антигистаминная и противовоспалительная терапия. В последние годы все чаще для купирования кожных проявлений различной патологии применяют энтеросорбенты. В статье представлен клинический случай рецидивирующей экземы. Несмотря на лечение длительностью более 5 лет, пациент наблюдал лишь кратковременный эффект от терапии. Причиной непрерывного течения экземы оказалось нерациональное питание с недостатком жирорастворимых витаминов А и Е. Коррекция диеты с применением сорбента на основе травы *Zostera marina* позволила достичь значительного улучшения и ремиссии заболевания.

Выводы. 1) В случаях продолжительного сохранения симптоматики экземы, при резистентности к стандартным алгоритмам терапии, для определения схемы лечения требуется провести тщательный анализ анамнестических данных. 2) Отказ пациентов от определенных видов пищи может приводить к гиповитаминозу, что сопровождается кожными симптомами. 3) В случаях с недостаточным употреблением продуктов, содержащих жирорастворимые витамины, назначение ретинола, токоферола ацетата и витамина D₃ способствует быстрому и эффективному улучшению состояния кожного покрова. Препараты, произведенные из морской травы *Zostera marina*, способствуют улучшению пищеварения, сорбируют и выводят нежелательные биологически активные вещества, снижая выраженность и купируя кожные проявления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Zostera marina*, токоферола ацетат, витаминотерапия, экзема, ретинол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to treatment of recurrent eczema in practice of general practitioner (clinical example)

D. A. Khavkina, P. V. Chukhlaev, T. A. Ruzhentsova

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents a clinical case of recurrent eczema. Despite treatment lasting more than 5 years, the patient observed only a short-term effect of the therapy. The cause of the continuous course of severe eczema was malnutrition and hypovitaminosis of vitamins A and E, due to a lack of fish and seafood in the diet. Despite the relatively rare occurrence of eczema in the outpatient practice of a general practitioner, on average from 2 to 5% of the adult population in the world suffers from this disease. Among the main methods of treating eczema is long-term antihistamine and anti-inflammatory therapy. However, these methods of treatment are not always enough. The reason for the continuous course of eczema was irrational nutrition with a lack of fat-soluble vitamins A and E. Correction of the diet using a sorbent based on the herb *Zostera marina* allowed to achieve significant improvement and remission of the disease.

Conclusions. 1) A thorough analysis of anamnestic data is required to determine the treatment regimen in cases of prolonged persistence of eczema symptoms, with resistance to standard therapy algorithms. 2) Patient's refusal of certain types of food can lead to hypovitaminosis, which is accompanied by skin symptoms. 3) The appointment of retinol, tocopherol acetate and vitamin D₃ will contribute to a rapid and effective improvement of the condition of the skin in cases with insufficient consumption of products containing fat-soluble vitamins. Preparations made from the sea grass *Zostera marina* help to improve digestion, sorb and remove unwanted biologically active substances, reducing the severity and relieving skin manifestations.

KEY WORDS: *Zostera marina*, tocopherol acetate, vitamin therapy, eczema, retinol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В среднем от 2 до 5% взрослого населения в мире страдает от рецидивирующей экземы. Отмечено, что тяжелые рецидивирующие формы атопии чаще встречаются у взрослых. Высокая частота присоединения патогенной флоры на месте расчесов, неконтролируемая экспрессия иммуноглобулина Е существенно ухудшают качество жизни пациентов и провоцируют формирование длительных астено-депрессивных состояний [1].

Согласно определению, экзема – это хроническое рецидивирующее заболевание кожи неинфекционного генеза, проявляющееся зудом, покраснением и мелкой сыпью, часто в виде везикул с жидкостью. Однозначного

мнения о причинах возникновения этого заболевания в настоящее время нет. Однако ряд таких факторов, как генетическая предрасположенность, особенности питания, дефицит витаминов, антропогенные и природные факторы окружающей среды, способны провоцировать старт и в дальнейшем усиливать клинические проявления, оказывая сенсибилизирующее действие. Клиническая картина экземы полиморфна, что стало основанием для классификации в зависимости от особенностей начала и течения: истинная, микробная, себорейная, детская, профессиональная. Экзема может протекать остро, остро или хронически.

Дифференциальная диагностика экземы и различных видов атопии основана на исключении паразитарной инвазии, большого ряда неинфекционных дерматологических заболеваний, а также инфекционного генеза – простого герпеса первого и второго типа, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна – Барр.

Лечение экземы включает применение местных мазей с противовоспалительным компонентом, при необходимости – с антибактериальными свойствами, системных антигистаминных препаратов, сорбентов для снижения сенсibilизации организма продуктами распада возможных аллергенов, диетотерапии. При тяжелом течении с выраженными проявлениями, отсутствии эффекта от местной и системной терапии первого ряда применяют глюкокортикостероидные лекарственные средства системного действия [2–6]. Однако не всегда стандартное лечение приводит к желаемому результату, требуется дополнительный поиск причин и новых подходов для купирования симптоматики, что наглядно демонстрирует представленный клинический случай.

Клинический случай

Пациент Р., 32 лет, обратился за амбулаторной помощью в клинко-диагностический центр ФБУН «МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Пациентом было подписано информированное согласие на получение медицинской помощи с возможностью использования обезличенных сведений из медицинской документации в научных целях и для публикаций в печати. Жалобы: на зуд, появление пузырьков с серозным содержимым, гиперемии, нередко появление элементов сыпи и эрозий за пределами зоны привычной локализации. Пациент отмечал высыпания не только на кистях рук, но и на коленях, и на спине.

Из анамнеза: жалобы беспокоят более 5 лет. Пациент состоит на учете в кожно-венерологическом диспансере. Диагноз: «L30.8 Другой уточненный дерматит. Хроническая распространенная экзема». По данным выписного эпикриза, курсами, не менее трех раз в год, получает внутривенно капельно кальция глюконат 1000 мг в сутки, натрия хлорид 0,9% 250 мл в течение 5 дней через день, хлоропирамин 20 мг внутримышечно 9 дней; дипроспан 2,0 внутримышечно раз в неделю, местно – бетаметазон + гентамицин + клотримазол 0,025% + 0,100% + 1,000% два раза в сутки утром и вечером. После окончания курса терапии отмечает некоторое улучшение в течение недели, а затем вновь усиление выраженности симптомов до прежнего уровня.

Дополнительно был собран подробный анамнез и проведен анализ пищевого поведения. В ходе опроса выяснилось, что в рационе питания отсутствовали рыба и морепродукты вследствие индивидуальной непереносимости, но в избытке пациент употреблял мясо диких пород животных и птиц. При этом количество клетчатки в виде овощей и фруктов было явно недостаточным. В составе блюд преобладали крупы – киноа, булгур, кускус. Молочные продукты, кондитерские изделия, жареное и алкоголь в течение длительного времени не употреблял.



Рисунок 1. Состояние кожного покрова пациента Р. на момент обращения в КДЦ ФБУН «МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского».

Объективно: распространенные сливающиеся очаги гиперемии и десквамации эпителия на спине, на наружной и внутренней поверхностях кистей обеих рук, в проекции коленных суставов. Первичные морфологические элементы в зоне высыпаний представлены пятнами, местами – пузырьками с серозным содержимым, по ходу расчесов – язвочками без присоединения инфекции и гнойного отделяемого, с признаками шелушения в местах очень выраженной сухости эпидермиса. Состояние кожного покрова на момент обращения показано на фото (рис. 1).

По результатам лабораторной диагностики, показатели биохимического анализа крови – в пределах нормы, клинического анализа крови – в пределах референсных значений, уровни IgE, IgA, IgG не превышают верхних пределов референсных значений. Антитела к вирусу простого герпеса первого и второго типа, вирусу Эпштейна – Барр, цитомегаловирусу не обнаружены. Уровень антинуклеарного фактора также не превышает границы референсных значений. По результатам дополнительного обследования была исключена целиакия.

Проведенная терапия

С учетом отсутствия лабораторных данных об активном воспалительном процессе при наличии выраженной клинической картины, было принято решение о поиске альтернативных путей терапии.

Пациенту был назначен курс сорбента, обладающего сочетанием энтеросорбирующих и гемосорбирующих свойств, на основе морской травы *Zostera marina* (Зостерин-Ультра 60%) для выведения возможных продуктов метаболизма поступающих питательных веществ, включая глютен. Было рекомендовано принимать по одному пакету 0,5 г на 0,5 стакана теплой воды в течение 10 дней на ночь. Дополнительно были назначены витамины А и Е



Рисунок 2. Состояние кожного покрова пациента Р. после курса терапии.

(Аевит в капсулах с содержанием в одной капсуле ретинола пальмитата 100000 МЕ и альфа-токоферола ацетата 0,1 г) по две капсулы два раза в день во время еды в течение 14 дней, витамин D (500 МЕ в одной капле) по 10 капель в течение 14 дней. Наружно было рекомендовано использовать мази на основе цинка.

В питании было рекомендовано увеличить содержание клетчатки (употреблять больше овощей и фруктов без расширения разнообразия), исключить мясо диких животных и птиц.

При повторном осмотре через 14 дней, после завершения курса терапии, было отмечено значительное улучшение состояния кожных покровов (рис. 2).

Пациент отметил отсутствие зуда, отсутствие новых высыпаний, выраженное снижение сухости кожи, отсутствие шелушения, заживление ранее появившихся язв и улучшение качества жизни. Рекомендовано курсовое применение витаминотерапии и сорбентов на основе морской травы, соблюдение сбалансированной диеты.

Обсуждение

Как демонстрирует этот клинический случай, поиск и применение альтернативных путей терапии при

применении обоснованных комбинированных схем приводит к достижению значительных результатов. Выраженные изменения кожных покровов у пациента не сопровождались лабораторными признаками воспалительного процесса и системных проявлений. Следует отметить, что длительные или частые повторные курсы препаратов из группы глюкокортикостероидов, особенно при пероральном или парентеральном применении, а также антигистаминные средства способны маскировать процесс сенсибилизации организма, затрудняя диагностику и лечение основного заболевания. В таких ситуациях основой для выявления причин, способствующих прогрессированию заболевания, и для определения оптимальных путей терапии традиционно остаются тщательный сбор анамнеза и его правильная оценка. В представленном клиническом примере, несмотря на высокий социальный статус пациента, его приверженность лечению, основным фактором, способствующим проявлениям экземы, стало нерациональное питание. Ранее выработанные пищевые привычки с тенденцией к однообразной пище в сочетании с тщательным соблюдением рекомендаций по соблюдению гипоаллергенной диеты привели к развитию гиповитаминоза. В результате строгая диета только усугубляла дефицит, а активная противовоспалительная терапия, по-видимому, способствовала ухудшению состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта и ухудшению пищеварительной функции.

Ретинол (витамин А) и токоферола ацетат (витамин Е) обеспечивают восстановление кожного покрова, обладают общеукрепляющим, тонизирующим, увлажняющим и заживляющим действием на кожу. Энтеросорбент Зостерин-Ультра 60 %, произведенный из травы *Zostera marina*, обладает не только энтеросорбирующими, но и гемосорбирующими свойствами. Разветвленная молекула пектина, входящего в состав этого препарата, способствует улучшению пищеварения, полноценному расщеплению и усвоению питательных веществ, стимулирует процессы регенерации эпителия кишечника, при этом выводит токсины. Это позволяет с успехом использовать препарат при лечении различных патологических процессов, в основе которых могут лежать нарушения функции желудочно-кишечного тракта, а также системные проявления интоксикационного и воспалительного синдромов [7, 8].

Выводы

1. В случаях продолжительного сохранения симптоматики экземы, при резистентности к стандартным алгоритмам терапии, для определения схемы лечения требуется провести тщательный анализ анамнестических данных.
2. Отказ пациентов от определенных видов пищи может приводить к гиповитаминозу, что сопровождается кожными симптомами.
3. В случаях с недостаточным употреблением продуктов, содержащих жирорастворимые витамины, назначение ретинола, токоферола ацетата и вита-

мина D₁ способствует быстрому и эффективному улучшению состояния кожного покрова. Препараты, произведенные из морской травы *Zostera marina*, способствуют улучшению пищеварения, сорбируют и выводят нежелательные биологически активные вещества, снижая выраженность и купируя кожные проявления.

Список литературы / References

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
Federal Clinical Guidelines. Dermatovenereology 2015; Skin Diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., reprint. and add. Moscow: Delovoi express. 2016. 768 pp.
2. Barnes P. J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001; 56 (S 10): 928–936. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x.
3. Barnes P. J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Resp Rev*. 2001; 11 (78): 15–22.

4. Apfelbacher C. J., Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Jupiter A., Mattem U., Weishaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 2: CD007770. Published online. DOI: 10.1002/14651858.CD007770.pub2.
5. Halometasone 0.05% Cream in Eczematous Dermatoses. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013; 6 (11): 39–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848651>
6. Pantling L. Topical treatments. *Cambridgeshire Community Services NHS Trust*. 2013; 28 (12): 61. DOI: 10.7748/ns2013.11.28.12.61.s51.
7. Руженцова Т. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Гарбузов А. А., Мешкова Н. А. Особенности экзантем при COVID-19 у взрослых. Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. 2020; 10 (4): 93–95. DOI: 10.18565/epidem.2020.4.93–95.
Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Garbuzov A. A., Meshkova N. A. Features of exanthemes in COVID-19 in adults. *Epidemiology and infectious diseases: topical issues*. 2020; 10 (4): 93–95. DOI: 10.18565/epidem.2020.4.93–95.
8. Руженцова Т. А., Горелов А. В., Плоскирева А. А., Усенко Д. В. Стартовая терапия острой диареи у детей. *РМЖ*. 2015; 23 (14): 830–833.
Ruzhentsova T. A., Gorelov A. V., Ploskireva A. A., Usenko D. V. Initial therapy of acute diarrhea in children. *Russian Medical Journal*. 2015; 23 (14): 830–833.

Статья поступила / Received 05.10.2021

Получена после рецензирования / Revised 20.10.2021

Принята к публикации / Accepted 28.10.2021

Сведения об авторах

Хавкина Дарья Александровна, м.н.с. клинического отдела.
E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Чухляев Павел Владимирович, м.н.с. научного клинико-диагностического отдела. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., проф., зам. директора по клинической работе. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Автор для переписки: Хавкина Дарья Александровна. E-mail: havkina@gmail.com

About authors

Khavkina Daria A., Junior researcher at Clinical Dept. E-mail: havkina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5919-9841

Chukhlyayev Pavel V., junior researcher at Scientific Clinical and Diagnostic Dept. E-mail: pafachka@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1210-1215

Ruzhentsova Tatiana A., DM Sci (habil.), professor, deputy director for clinical work³. E-mail: ruzhencova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6945-2019

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology n.a. G. N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Khavkina Daria A. E-mail: havkina@gmail.com

Для цитирования: Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Руженцова Т. А. Подходы к терапии рецидивирующей экземы в практике врача-терапевта (клинический пример). Медицинский алфавит. 2021; (32): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-26-29>

For citation: Khavkina D. A., Chukhlyayev P. V., Ruzhentsova T. A. Approaches to treatment of recurrent eczema in practice of general practitioner (clinical example). *Medical alphabet*. 2021; (32): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-26-29>



ЗОСТЕРИН-УЛЬТРА

линейка сорбентов

ВЕСНА

Снимает симптомы аллергии и интоксикации

ЗИМА

Облегчает течение ОРВИ и гриппа

ЛЕТО

Снимает симптомы пищевых отравлений

ОСЕНЬ

Улучшает работу ЖКТ, укрепляет иммунитет

Четыре сезона, сорбента два. Всегда под защитой я и семья.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса

С. С. Байрамова¹, О. В. Цыганкова^{1,2}, К. Ю. Николаев¹, О. В. Тузовская¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Институт цитологии и генетики“ Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены оценка динамики изменения прокальцитонина как основополагающего маркера бактериального воспаления у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции, сепсисом и септическим шоком, уточнение практической и прогностической значимости ПКТ у больных с выявленным и не выявленным очагом инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прокальцитонин, провоспалительный маркер, литературный обзор, сепсис, бактериальная инфекция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical importance of determination of procalcitonin in diagnosis of sepsis

S. S. Bayramova¹, O. V. Tsygankova^{1,2}, K. Yu. Nikolayev¹, O. V. Tuzovskaya

¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – a Branch of Federal Research Centre of Institute for Cytology and Genetics of the Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

The review presents an assessment of the dynamics of the change in procalcitonin as the main marker of bacterial inflammation in patients with the syndrome of systemic inflammatory reaction, sepsis and septic shock, clarification of the practical and predictive significance of PCT in patients with an identified and not identified focus of infection.

KEY WORDS: procalcitonin, a proinflammatory marker, a literature review, a sepsis, a bacterial infection.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Проблема сепсиса не утрачивает актуальности. Ежегодно в мире сепсис диагностируется у 1,5 млн пациентов, а в Соединенных Штатах Америки – у 750 тыс. человек [1]. Несмотря на высокотехнологичные меры диагностики и терапии с использованием современных антибиотиков широкого спектра действия, бактериальные инфекции продолжают быть одной из основных причин летальных исходов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии независимо от их профиля – терапевтического, акушерско-гинекологического, хирургического, урологического [1, 2].

G. Martin и соавт. провели анализ динамики септических осложнений в клинических стационарах США на протяжении двух последних десятилетий XX века. Проанализировав 750 млн случаев госпитализаций, авторы за 1979–2000 годы выявили более 10,3 млн случаев сепсиса. На протяжении этого периода наблюдали увеличение частоты септических осложнений с 82,7 до 240,4 случая на 100 тыс. жителей, причем в наибольшей степени возросла частота грибкового и грамположительного сепсиса. В 20–30 % клинических случаев диагностированного сепсиса источник инфекции не был выявлен. При тяжелом сепсисе, частота которого составляет около 18 %, летальность достигает 19–40 %, а при септическом шоке – до 70 %, что придает проблеме сепсиса особую значимость [1]. Статистические данные в отдельных российских лечебных учреждениях практически не отличаются от опубликованных за рубежом [2].

На сегодняшний день существуют стандарты оказания медицинской помощи, позволяющие унифицировать терапевтические подходы к септическим пациентам, однако проблема своевременной диагностики по-прежнему является злободневной [3].

Диагностические трудности обусловлены тем, что у ослабленных, пожилых пациентов нередко отсутствуют специфические клинические симптомы. Для подтверждения бактериемического статуса требуется время, а наличие отрицательного результата гемокультуры далеко не всегда исключает системную воспалительную реакцию (СВР).

Учитывая вышеизложенное, целью данного обзора являются оценка динамики изменения прокальцитонина (ПКТ) как основополагающего маркера бактериального воспаления у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсисом, уточнение практической и прогностической значимости ПКТ у больных с выявленным и не выявленным очагом инфекции [4, 5, 6].

Дефиниции септических состояний

Определения понятий «синдром системной воспалительной реакции», «сепсис», «тяжелый сепсис» или «септический шок» были предложены на согласительной конференции американских обществ пульмонологов и реаниматологов ACCP/SCCM в 1992 году и в настоящее время широко применяются [7, 8, 9].

1. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – синдром системной воспалительной реакции (минимум два или более следующих клинических признаков):
 - температура тела выше 38 или ниже 36 °C;
 - ЧСС выше 90 ударов в минуту;
 - частота дыхания более 20 раз в минуту или PaCO_2 ниже 32 мм рт. ст. (менее 4,3 кПа);
 - лейкоциты выше 12000/мм³, ниже 4000/мм³ или незрелые формы более 10%.
2. Сепсис:
 - установленный (или предполагаемый) очаг инфекционного процесса, сопровождающийся наличием двух и более показателей ССВР. При недоказанной инфекционной природе ССВР для постановки диагноза «сепсис» целесообразно выполнение количественного прокальцитонинового теста – значения $\text{ПКТ} \geq 2$ нг/мл расцениваются как положительные.
3. Тяжелый сепсис:
 - сепсис в сочетании с недостаточностью функции органов может сочетаться (но не ограничиваться) с лактацидозом, олигурией, гипоксемией, нарушением свертывания или острыми нарушениями психического статуса.
4. Септический шок:
 - сепсис с гипотонией, несмотря на адекватную инфузионную терапию, в сочетании с нарушением перфузии (у пациентов, получающих инотропные или вазоактивные медикаменты, к моменту регистрации нарушений перфузии не всегда наблюдается гипотония);
 - сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии: уровень лактата в крови выше 2 ммоль/л.
5. Синдром полиорганной дисфункции:
 - дисфункции по двум и более системам органов, определяемые по критериям шкалы SOFA.
6. Рефрактерный септический шок:
 - сохраняющаяся артериальная гипотония – систолическое давление ниже 90 (среднее АД менее 65 мм рт. ст.), несмотря на адекватную инфузионную терапию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки;
 - бактериемия – выделение микроорганизмов из крови является одним из возможных, но не обязательным проявлением сепсиса [7].

После проведения Consensus Conference в 1991 году предпринимались многочисленные попытки внести дополнения и изменения в предложенные определения, которые обосновывались низкой специфичностью симптомов ССВР для диагностики сепсиса. Так, в 2001 году состоялась International Sepsis Definitions Conference, в ходе которой были внесены определенные изменения, не получившие в последующем широкого клинического использования [7, 9].

В 2014 году была образована группа из 19 экспертов в области интенсивной терапии, хирургии, инфекционных болезней и пульмонологии, которые после 2 лет исследовательской работы вышли с предложением о введении в клиническую практику новых определений.

Эти определения были представлены на 45-м конгрессе Society Critical Care Medicine (SCCM), состоявшемся 23.02.2016. Они включают в себя введение нового понятия Quick SOFA, исключение понятия ССВР (SIRS) из определения сепсиса, а также понятия «тяжелый сепсис», а «сепсис» предлагается определять как «жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулируемым ответом организма на инфекцию».

Подобные инициативы и прежде всего необходимость исключения симптомов ССВР (SIRS) вызвали неоднозначную реакцию в медицинском сообществе, несмотря на одобрение 31 общественной организации [10].

Таким образом, в настоящее время нет однозначного мнения о необходимости и целесообразности перехода на использование концепции Sepsis 3 и базовыми для большинства национальных и международных рекомендаций являются определения ACCP/SCCM 1991 года.

Диагностика септических состояний

У больных, находящихся в критическом состоянии с клиническими признаками системного воспаления, сепсис трудно отличить от других неинфекционных синдромов. До настоящего времени ранняя диагностика сепсиса определяется совокупностью клинических критериев и микробиологических исследований, которые не всегда позволяют объективно и однозначно оценить степень и активность инфекционного поражения, прогнозировать его течение и исход [11].

Большинство существующих маркеров воспалительного процесса, такие как температура тела, частота пульса и дыхания, число лейкоцитов и тромбоцитов, формула белой крови, скорость оседания эритроцитов или уровень С-реактивного белка, являясь неспецифическими показателями и, следовательно, имея низкую степень надежности, часто могут стать причиной неверной диагностики. Бактериологические исследования крови довольно специфичны при диагностике септицемии, но их общая чувствительность составляет всего лишь 25–42% [12, 13].

Современные исследования дают основания считать, что определение уровня ПКТ в плазме крови может стать новым высокоспецифичным и чувствительным методом диагностики сепсиса, так как его концентрация тесно связана с тяжестью бактериальной инфекции [12].

Общее представление о прокальцитонине

С позиций максимальной клинической пользы, идеальный биомаркер, отражающий развитие того или иного патологического процесса, должен характеризоваться высокой чувствительностью и специфичностью, доступностью для широкого круга лечебных учреждений, хорошей воспроизводимостью, быстротой получения результата, высокой корреляцией с тяжестью и исходом процесса, а также совпадением динамики его содержания с клинической реакцией на проводимую терапию.

ПКТ был открыт в 1984 году исследователями Муллек и соавт. как предшественник (прогормон) кальцитонина [14]. ПКТ – полипептид, предшественник кальцитонина, включающий в себя 116 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 12,6 кДа. Концентрация же ПКТ в плазме крови в норме ничтожна (менее 0,1 нг/мл). Однако при

СВР, индуцированной бактериями, наблюдается повышение его содержания в крови (от 1 до 1000 нг/мл и более) без изменения концентрации кальцитонина [14, 15, 16].

ПКТ синтезируется преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. В результате нескольких последовательных расщеплений молекулы прокальцитонина образуются три субстанции: N-концевой фрагмент (N-концевой прокальцитонина, 57 аминокислотных остатков), кальцитонин (32 аминокислотных остатка) и катакальцин (21 аминокислотный остаток). Практически весь синтезирующийся в щитовидной железе ПКТ превращается в кальцитонин, поэтому в плазме крови у здоровых людей обнаруживаются следовые концентрации прогормона (менее 0,05 нг/мл) [16, 17].

Прокальцитонин характеризуется следующими свойствами:

- 1) не обладает гормональной активностью;
- 2) в отличие от кальцитонина, не оказывает влияния на метаболизм кальция;
- 3) при развитии системной бактериальной инфекции его уровень в течение 6–12 часов увеличивается в 100–1000 раз и более (максимальное зарегистрированное значение ПКТ 1000 нг/мл).

Повышенный уровень кальцитонина рассматривается как маркер медуллярного рака щитовидной железы, у таких пациентов наблюдается синхронное повышение и уровня ПКТ [18].

Известно, что уровни прогормона также повышены у больных с мелкоклеточной карциномой легкого [18]. Это свидетельствует, что щитовидная железа – не единственное место, где синтезируется ПКТ, и что его значение не исчерпывается только тем, что он является предшественником кальцитонина.

Регуляция синтеза прокальцитонина

Французские военные врачи при измерении у пациентов с обширными ожогами уровней биомаркеров, характеризующих острые повреждения легких, обнаружили в крови значительно повышенные концентрации ПКТ.

Ретроспективный анализ показал: у больных с наиболее высокими его уровнями впоследствии развились инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок [19]. Это было первым указанием на связь между повышенными уровнями прогормона и системным воспалением.

При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а также простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6–12 часов, являясь ответной реакцией на эндотоксинемию, а также повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) [19].

Принципиально, что при инфекциях ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы в различных органах (печень, почки, адипоциты и мышечная ткань) разными типами клеток, в частности мононуклеарами периферической крови человека. Как упоминалось выше, стимуляцию синтеза мРНК в них осуществляют бактериальные липополисахариды и провоспалительные цитокины [20].

В ходе инфекционного процесса внетиреоидный синтез ПКТ не сопряжен с повышенной секрецией кальцитонина С-клетками щитовидной железы [14].

Синтез ПКТ индуцируется не только жизнеспособным инфекционным агентом, но и его неживыми компонентами. Внутривенное введение эндотоксина здоровым добровольцам вызывает быстрый подъем плазменных концентраций ПКТ, которые демонстрируют прирост уже через 3 часа после введения препарата, с резким подъемом через 12–18 часов. Даже у лиц, перенесших тотальную тиреоидэктомию, при тяжелых бактериальных инфекциях тем не менее наблюдается подобная динамика прокальцитонинемии [5].

В ранней фазе после множественной травмы или обширной операции, после тяжелых ожогов, а также у новорожденных уровень ПКТ может быть повышен независимо от инфекционного процесса. Возврат к нормальным значениям происходит обычно в течение нескольких часов или дней, повторное повышение биомаркера в этих случаях можно расценивать как развитие септического эпизода [8].

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ:

1. связанные с инфекцией:
 - сепсис,
 - состояния, связанные с сепсисом, такие как панкреатиты,
 - явные системные инфекции при пневмонии или пиелонефрите,
 - тяжелая малярия;
2. не связанные с инфекциями:
 - ожоги,
 - травмы,
 - солнечный (тепловой) удар;
3. связанные со злокачественными опухолями:
 - медуллярный рак щитовидной железы,
 - мелкоклеточный рак легких,
 - карциноидная опухоль,
 - опухоль клеток островков панкреатической железы,
 - рак молочных желез (в ряде случаев).

До настоящего времени не удалось до конца выяснить точную биологическую значимость ПКТ [21].

Ряд экспериментальных исследований заключают, что при сепсисе он играет патогенную роль, оказывает провоспалительное действие на лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) человека и на изолированные коронарные артерии свиньи. ПКТ, как показано, обладает хемоаттрактантными свойствами для лейкоцитов и модулирует образование NO эндотелиальными клетками [22].

Обнаружено также, что ПКТ является агонистом рецепторов CGRP-пептида, образуемого при процессинге кальцитонина и, таким образом, при повышенных концентрациях ПКТ способен ингибировать некоторые важные реакции, обусловливаемые взаимодействием CGRP с его рецепторами. Как известно, CGRP имеет, наряду с другими функциями, также и противовоспалительные свойства, которые могут быть инактивированы высокими уровнями ПКТ [22].

Уровни прокальцитонина, нормальные и патологические

Нормальная концентрация ПКТ плазмы – ниже 0,1 нг/мл [5, 9, 12], однако, учитывая, что при использовании существующих методов его определения нижняя граница диапазона нормы составляет 0,1 нг/мл, можно заключить, что истинные уровни ПКТ доступными на сегодня методиками не определяются. Концентрация ПКТ в плазме крови увеличивается пропорционально тяжести инфекционного процесса [12].

При локальном воспалительном процессе (ангина, дифтерия, гастрит, гайморит) его повышение незначительно (0,3–1,5 нг/мл), при тяжелых бактериальных, грибковых, паразитарных инфекциях и сепсисе концентрация ПКТ в крови существенно возрастает [23, 24].

Если значения ПКТ в плазме ниже 0,5 нг/мл, вероятность бактериального сепсиса приближается к нулю. Его концентрации выше 0,5 нг/мл обычно интерпретируются как патологические, однако диапазон значений 0,5–2,0 нг/мл находится в «серой зоне», когда диагноз сепсиса нельзя поставить с уверенностью. В этих случаях рекомендуется повторить измерения через 6–24 часа. Уровень прокальцитонинемии выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением, а уровень более 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком (см. табл.) [25, 26, 27].

ПКТ плазмы является быстрым маркером, линейно нарастая уже в первые сутки, особенно у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Важно отметить, что вирусные инфекции, даже имеющие тяжелое течение, аллергические нарушения, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, отторжение трансплантата обычно не приводят к его заметному повышению (значения в плазме ниже 0,5 нг/мл) [28].

ПКТ является стабильным белком в образцах плазмы и цельной крови. При хранении материала при комнатной температуре через сутки определяется более 80 % его первоначальной концентрации, а при хранении образца при 4 °C – более 90 %, что обеспечивает дополнительные диагностические преимущества. Период полувыведения ПКТ в плазме в норме составляет 25–30, а у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек – 30–45 часов.

Учитывая вышеизложенное, эксперты Санкт-Петербургского общества по сепсису рекомендуют измерять ПКТ у следующих категорий пациентов [26]:

- с признаками ССВО;
- с нарушением перфузии;
- с шоком невыясненного генеза;
- с нарушением функционирования органов или у пациентов с риском развития данных осложнений.

Повторное измерение ПКТ следует проводить в течение:

- 6–24 часов:
 - для дифференциальной диагностики сепсиса, в случае если его концентрация ниже 2 нг/мл и (или) если у пациента наблюдаются клинические признаки сепсиса;
- каждые 24 часа:
 - пациентам с риском развития сепсиса и нарушения функции органов,
 - септическим пациентам для оценки ответа пациента на терапию.

Другие экспертные сообщества, в частности Общество анестезиологов и реаниматологов (University Hospital Bergmannsheil Bochum, Ruhr-University, Бохум, Германия), педиатров (Department of Pediatrics Geneva University Hospitals [HUG], Женева, Швейцария), предлагают следующие ниши диагностического использования ПКТ [6]:

- ранняя диагностика и мониторинг при сепсисе;
- подтверждение или исключение инфекционной причины лихорадки неясного генеза;
- дифференциальная диагностика вирусных, грибковых, аутоиммунных заболеваний и тяжелых бактериальных инфекций;
- дифференциальная диагностика вирусного и бактериального менингита;
- дифференцированный подход к назначению антибактериальных препаратов у больных с инфекцией нижних дыхательных путей.

Заключение

Прокальцитонин – это уникальный биомаркер, имеющий широкий спектр применения в клинической медицине при дифференциальной диагностике бактериальных и небактериальных системных инфекций. Механизм продукции ПКТ при индукции сепсиса и его течении отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 и СРБ. При развитии системных инфекций ПКТ повышается быстрее, чем другие маркеры сепсиса, и независимо от их повышения или снижения.

ПКТ достоверно диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию, а также прогнозировать исход заболевания.

При мониторинге сепсиса ПКТ, в отличие от других маркеров, надежно отражает реальную динамику его тяжести, быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии.

Результаты мировых и отечественных исследований позволяют считать, что ПКТ – весьма перспективный маркер инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Таблица
Определение прокальцитонина
при первичном обращении пациента

Менее 0,10 нг/мл	0,10–0,25 нг/мл	0,25–0,50 нг/мл	Более 0,50 нг/мл
Бактериальная инфекция очень маловероятна	Бактериальная инфекция маловероятна	Бактериальная инфекция вероятна	Бактериальная инфекция очень вероятна
Отказ от антибактериальной терапии		Старт или продолжение антибактериальной терапии	
Повторное определение ПКТ через 6–24 часа		Повторное определение ПКТ на 3-й, 5-й, 7-й день	

Данный материал является частью бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Институт цитологии и генетики“ СО РАН» (г. Новосибирск) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Список литературы / References

- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65 (11): 1806–12. DOI: 10.1093/cid/cif163.1493.
- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018; (1): 22–26.
- Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the population of Russia from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccine prevention. *Therapeutic archive*. 2018; (1): 22–26. DOI: 10.17116/terarkh201890122–26.
- Руднов В.А. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается. *Инфекции в хирургии*. 2015; 13 (2): 6–10.
- Rudnov V.A. Evolution of ideas about sepsis: history continues. *Infections in surgery*. 2015; 13 (2): 6–10.
- Алибаева К.М. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией. *Вестник АГИУВ*. 2015; 1–2: 36–40.
- Alibayeva K.M. Analysis of the quantitative determination of the level of C-reactive protein and procalcitonin in patients with infectious pathology. *Bulletin of the Almaty state institute for improving doctors*. 2015; 1–2: 36–40.
- Боронина Л.Г. Пятилетний опыт применения количественного исследования прокальцитонина при диагностике бактериемии и сепсиса. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2015; 4: 5–39.
- Boronina L.G. Five-year experience of using a quantitative study of procalcitonin in the diagnosis of bacteremia and sepsis. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2015; 4: 5–39.
- Ashitha L, Vijayan. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care*. 2017; 1–7. DOI: 10.1186/s40560-017-0246–8.
- Якубцевич Р.Э. Сепсис в интенсивной терапии: современные аспекты диагностики. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016; 1: 11–16.
- Yakubsevich R.E. Sepsis in intensive care: modern aspects of diagnosis. *Journal of Grodno State Medical University*. 2016; 1: 11–16.
- Кулбукхов В.В. Сравнение диагностического потенциала биомаркеров сепсиса у пациентов с термическим поражением. *Инфекции в хирургии*. 2015; 3: 38–48.
- Kulabukhov V.V. Comparison of the diagnostic potential of sepsis biomarkers in patients with thermal injury. *Infections in surgery*. 2015; 3: 38–48.
- Domonkos Trásy and Zolt Molnár. Procalcitonin – Assisted Antibiotic Strategy in Sepsis. *EIFCC*. 2017; 28 (2): 104–113.
- Hongmin Zhang. Comparison of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. *BMC Geriatrics*. 2017; 1–6.
- Liu G.B., Cui X.Q., Wang Z.B., et al. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018; 32 (5): 1165–1169.
- Николаев К.Ю., Цыганкова О.В., Байрамова С.С. Значимость нового полуколичественного экспресс – теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии. *Медицинский алфавит*. 2020; 1: 37–39.
- Nikolaev K. Yu., Tsygankova O. V., Bayramova S. S. Significance of the new semi-quantitative rapid procalcitonin test in determining the severity of community-acquired pneumonia. *Medical alphabet*. 2020; 1: 37–39. DOI: 10.33667/2078–5631–2020–27–11–13.
- Karhu J., Ala-Kokko T.I., Vuorinen T. et al. Interleukin-5, interleukin-6, interferon induced protein-10, procalcitonin and C-reactive protein among mechanically ventilated

severe community-acquired viral and bacterial pneumonia patients. *Cytokine*. 2019; 113: 272–276. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.07.019.

- Титова Е.А. Прокальцитонин при воспалительных заболеваниях. *Медицинские науки*. 2016; 1: 44.
- Titova E.A. Procalcitonin in inflammatory diseases. *Medical sciences*. 2016; 1: 44.
- Байрамова С.С., Николаев К.Ю., Цыганкова О.В. Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (3). DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
- Bayramova S.S., Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V. Application of a new semi-calculous rapid test for procalcitonin in the diagnosis of polysegmental community-acquired pneumonia. *Therapeutic archive*. 2021; 93 (3). DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
- Малкова О.Г. Прокальцитонин, бактериемия и инфекционные осложнения после кардиохирургических операций. *Клинический опыт*. 2017; 1: 12–18.
- Malkova O.G. Procalcitonin, bacteremia and infectious complications after cardiac surgery. *Clinical experience*. 2017; 1: 12–18.
- Овсянкина Е.С. Тест на прокальцитонин как способ прогнозирования бактериовыделения у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. *Земский врач*. 2016; 3–4: 18–21.
- Ovsyankina E. S. Test for procalcitonin as a method for predicting bacterial excretion in children and adolescents with respiratory tuberculosis. *Zemsky doctor*. 2016; 3–4: 18–21.
- Richard Taylor. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus*. 2017; 9 (4): 1–5. DOI: 10.7759/cureus.1148.
- Жилинский Е.В. Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов. *Экстренная медицина*. 2015; 3 (15): 35–42.
- Zhilinsky E. V. The use of presepsin and procalcitonin in the diagnosis of sepsis in severely burned patients. *Emergency medicine*. 2015; 3 (15): 35–42.
- Теплякова О.В. Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии. *Современная ревматология*. 2017; 1: 66–71.
- Tepliyakova O. V. Informational value of procalcitonin in determining the nature of the inflammatory reaction in rheumatology. *Modern rheumatology*. 2017; 1: 66–71.
- Вельков В.В. Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. *Медицинский алфавит*. 2016; 13: 9–19.
- Velkov V. V. Biomarkers of neonatal sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. *Medical alphabet*. 2016; 13: 9–19.
- Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014; 3: 4–13.
- Chuchalin A. G. Biological markers in respiratory diseases. *Therapeutic archive*. 2014; 3: 4–13.
- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65 (11): 1806–12. DOI: 10.1093/cid/cif163.1493.
- Гепле Н.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Педиатрия*. 2015; 13: 20–27.
- Gepple N. A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Pediatrics*. 2015; 13: 20–27.
- Раповка В.Г. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016; 1: 52–55.
- Rapovka V. G. Modern possibilities of diagnostics of destructive forms of acute pancreatitis. *Pacific Medical Journal*. 2016; 1: 52–55.
- Полухина О.В. Спектр возбудителей бактериемии у пациентов с иммунодефицитными состояниями различного происхождения. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 4: 43–48.
- Polukhina O. V. The spectrum of bacteremia pathogens in patients with immunodeficiency states of various origins. *Infection and immunity*. 2014; 4: 43–48.
- Jose Garnacho-Montero, Irene Barrero-García, María de Gracia Gómez-Prieto et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018; 16 (9): 667–677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403.
- Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Старичкова А.А. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинорезистентных состояниях. *Медицинский алфавит*. 2020; 27: 32–36.
- Bayramova S. S., Tsygankova O. V., Nikolaev K. Yu., Starichkova A. A. Mechanisms of endothelial dysfunction formation in insulin-resistant states. *Medical Alphabet*. 2020; 27: 32–36. DOI: 10.33667/2078–5631–2020–27–32–36.

Статья поступила / Received 28.10.21
Получена после рецензирования / Revised 10.11.21
Принята к публикации / Accepted 15.11.21

Сведения об авторах

Байрамова Сабина Саяровна, м.н.с. лаборатории неотложной терапии¹. E-mail: sabina0412@mail.ru. ORCID 0000–0002–4488–2493
Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией²; с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний¹. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru. ORCID 0000–0003–0207–7063
Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии¹. E-mail: nikolaevky@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–4601–6203
Тузовская Ольга Викторовна, ор.д. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹. E-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru. ORCID 0000–0002–4312–7621

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Институт цитологии и генетики“ Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск
²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Байрамова Сабина Саяровна. E-mail: sabina0412@mail.ru

About authors

Bayramova Sabina S., junior researcher of Emergency Care Laboratory¹. E-mail: sabina0412@mail.ru. ORCID 0000–0002–4488–2493
Tsygankova Oksana V., DM Sci, professor at Dept of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology²; senior researcher of Laboratory for Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases¹. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru. ORCID 0000–0003–0207–7063
Nikolaev Konstantin Yu., DM Sci, professor, head of Emergency Care Laboratory¹. E-mail: nikolaevky@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–4601–6203
Tuzovskaya Olga Viktorovna, resident of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases¹. E-mail: o.nazarenko@alumni.nsu.ru. ORCID 0000–0002–4312–7621

¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – a Branch of Federal Research Centre of Institute for Cytology and Genetics of the Siberian branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Bayramova Sabina S. E-mail: sabina0412@mail.ru

Для цитирования: Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Тузовская О.В. Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса. *Медицинский алфавит*. 2021; (32): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-30-34>.

For citation: Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolayev K. Yu., Tuzovskaya O.V. Clinical importance of determination of procalcitonin in diagnosis of sepsis. *Medical alphabet*. 2021; (32):30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-30-34>.



Значение грамрезистентной флоры в этиологии нозокомиальных инфекций для определения рациональной антибактериальной терапии

А. Е. Ермилин¹, Н. В. Теплова¹, С. С. Постников¹, М. Н. Костылева^{1,2},
А. Н. Грацианская¹, П. А. Татаринов^{1,3}

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российская детская клиническая больница имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В последние годы набирает актуальность проблема устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам, а также появление полирезистентных штаммов. Эта проблема приобретает особое значение в неонатальной практике ввиду наличия возрастных ограничений применения многих АБ и отсутствия специальных рекомендаций. При выборе стартового АБ следует учитывать данные локального бактериологического мониторинга, а для этого необходимо внедрять методы быстрой идентификации возбудителя и механизмов его устойчивости. Для успешного лечения MDR грам-инфекций педиатры нуждаются в контролируемых исследованиях новых АБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотики, новорожденные, резистентность, бактериальная флора.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significance of gram-resistant flora in etiology of nosocomial infections in determining rational antibiotic therapy

A. E. Ermilin¹, N. V. Teplova¹, S. S. Postnikov¹, M. N. Kostyleva^{1,2},
A. N. Gratzhianskaya¹, P. A. Tatarinov^{1,3}

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University

²Russian Children's Clinical Hospital n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care for Children n.a. V. F. Voino-Yasenevsky, Moscow, Russia

SUMMARY

In recent years, the problem of resistance of gram-negative microorganisms to carbapenems, as well as the emergence of multiresistant strains is gaining urgency. This problem is of particular importance in neonatal practice due to the age limitations of the use of many antibiotics and the lack of specific recommendations. Local bacteriological monitoring data should be taken into account when selecting a starting antibiotic, and for this purpose, methods of rapid identification of the pathogen and its resistance mechanisms should be introduced. Pediatricians need controlled trials of new antibiotics to successfully treat MDR-Gram-infections.

KEY WORDS: antibiotics, resistance, bacterial flora, newborns.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

С появлением в арсенале врачей сначала пенициллина (и успешного его применения в годы Второй мировой войны), а затем и других антибиотиков (АБ) казалось, что проблема бактериальных инфекций решена, и в 1969 году канадский эпидемиолог В. Стюарт категорически заявил: «Пришло время закрыть книгу инфекционных болезней – война против эпидемий выиграна».

Однако это пророчество оказалось несостоятельным, и спустя 40 лет после этого заявления ВОЗ вынуждена была констатировать, что резистентность к АБ является одной из трех важнейших угроз здоровью человечества, тем самым признав, что микробная устойчивость перестала быть делом одного человека, а стала глобальной проблемой. Так, только в США и ЕС от антибиотикорезистентных инфекций ежегодно погибает более 50 тысяч пациентов, а материальные потери при этом составляют 2–3 % ВВП.

Это вынудило ЕС в свое время (11.11.2011) объявить Днем борьбы с агрессией АБ.

Формирование резистентности начинается на *догоспитальном этапе*.

В значительной части (до 40 %) случаев назначение АБ – это самостоятельное решение родителей, особенно часто болеющих детей. При этом примерно 80 % семей в РФ имеют в домашних аптечках АБ (в среднем 2–3 препарата).

Это также избыточно частое назначение врачами детских поликлиник АБ при ОРВИ для «профилактики» пневмонии, а терапевты в амбулаторной практике неоправданно часто используют гентамицин для лечения бронхитов и пневмоний, что стимулирует развитие резистентности к цефалоспоридам третьего поколения и карбапенемам. Таким образом, участковый врач (наряду с домашними врачами) становятся важными фигурами в формировании резистентности [14].

Оказывает давление на флору и продукция агро-промышленного комплекса, где широко применяются АБ для выращивания животных, а также лечения у них кишечных инфекций. В результате, например, в животноводческих хозяйствах Северо-Западного региона РФ, а также в кишечнике здоровых детей обнаружены МБЛ-позитивные *E. coli*, продуцирующие карбапенемазы NDM-типа [2].

В нынешних условиях существует еще один источник резистентной флоры (прежде всего грам [–], карбапенемаз [–]) – ее импорт из стран ближнего зарубежья за счет трудовой миграции. Возможно, это объясняет повышенный уровень резистентности в крупных городах РФ, особенно Москве [14]. В этой связи кажется оправданным предложение [6] сканировать мигрантов на флору, например, перед их поступлением в родовспомогательные учреждения (что особенно часто случается).

Наконец, это сточные воды, содержащие АБ и загрязняющие окружающую среду. Хочется напомнить в этой связи, что именно сточные воды реки Тибр стали для итальянского ученого Brotzu тем материалом, из которого были получены цефалоспорины (ЦФС) в 40-х годах прошлого века.

Госпитальный этап (отделения реанимации и онкогематологии)

Резистентная флора, прежде всего грамотрицательная, основу которой составляют *Enterobacteriaceae*, продуцирующие карбапенемазы, занесенная извне или сформированная *in situ* в результате интенсивного применения АБ (особенно цефалоспоринов третьего поколения и карбапенемов), активно заселяет различные локусы пациента и руки персонала, оборудование, инвазивные устройства (катетеры, зонды), создавая угрозу и являясь причиной тяжелых инфекций в ОРИТ [1, 9, 10].

Естественно, что наиболее уязвимой группой являются недоношенные новорожденные, особенно с очень низкой массой тела и их инкубаторами как возможным резервуаром БЛРС-продуцирующих клебсиелл.

Относительно распространенности БЛРС-штаммов, к сожалению, – сравнение не в пользу РФ: если в ЕС к 2015 году она выросла с 6,6 до 39,5 %, то в РФ (города Сибири) уже к 2005 году БЛРС встретились в ОРИТ у 87,0 % клебсиелл и 73,0 % *E. coli* [14] – почти столько же, сколько в Индии, Тайване и Перу [7], где преобладали СТХ-m- и SHV-типы БЛРС.

Увеличившееся за последние 10 лет потребление карбапенемов вследствие распространенности БЛРС-штаммов привело к появлению карбапенемаз, чьи гены передаются плазмидами, что облегчает передачу как от человека к человеку, так и между отдельными видами бактерий. При этом резистентность энтеробактерий к карбапенемам (CRE), как это обычно бывает, разная в разных странах: в США за 10 лет (2000–2011) она выросла на 0,5 %. В Греции CRE составляет 43,0 %, а в Индии – 35,0 %. Важно отметить, что данные по резистентности, полученные в отделениях новорожденных (ЕС, США), в целом совпадают с аналогичными данными у взрослых [7].

К сожалению, даже грудное кормление и особенно сцеженное молоко, по мнению [5], ассоциируются с повышенным риском носительства MDR грам-флоры.

Возникновение резистентности, как закономерного биологического феномена, обусловлено способностью микробов не только самостоятельно развивать устойчивость, но и возможностью получать ее от других бактерий с помощью подвижных генетических элементов (плазмид). Так, например, резистентность энтерококков к гентамицину была приобретена от стафилококков [5].

Резистентность различных представителей бактериальной флоры формируется различными темпами и часто связана с интенсивностью и давностью применения того или иного АБ. Так, в США, где раньше других стран стал применяться пенициллин, резистентность к нему пневмококка составляет 43,0 % (в РФ – 7,0 %), к популярному азитромицину – 60,0 % (почти столько же, сколько во Франции – 58,1 %), а в РФ, Восточной Европе и Средней Азии – около 20,0 %. Уже говорилось выше о связи роста MDR грам-флоры с активным использованием цефалоспоринов третьего поколения.

Подобная зависимость была показана в двух российских многоцентровых исследованиях [2а, 2б]. В одном из них (ЭРГИНИ-13) при изучении возбудителей в ОРИТ было установлено, что наиболее частыми патогенами были *K. pneumoniae* и *E. coli*. При этом БЛРС были выявлены у 21 % внебольничных и 59 % нозокомиальных штаммов, а единственной группой АБ, к которой на тот момент практически отсутствовала резистентность энтеробактерий, были карбапенемы.

Это обстоятельство послужило основанием для активного применения меропенема как в ОРИТ, так и в абдоминальной хирургической инфекции [13], особенно в случае грам (–) БЛРС (+) флоры, что, по-видимому, и явилось причиной постепенного формирования устойчивости к карбапенемам. Оказалось, что к 2109 году чувствительность к меропенему *K. pneumoniae*, продуцирующей ОХА-48 (сери новая карбапенемаза класса D) снизилась до 28 %, а при выработке клебсиеллой NDM-1 (металло-Zn-карбапенемаза класс B) и вовсе оказалась нулевой. Поэтому при инфекциях, вызванных бактериями с NDM-1 резистентностью, смертность может оказаться максимальной.

Сходные данные были получены в Китае [9]: возбудителями неонатального сепсиса оказались *K. pneumoniae* и *E. coli*, а ведущим карбапенем-резистентным фенотипом был NMD-1, при этом в Китае резистентность клебсиеллы к меропенему с 2005 по 2017 год повысилась с 2,45 до 24,00 %, а в отдельных госпиталях – до 45,00 % с увеличением смертности в 6–11 раз в сравнении с карбапенем-чувствительными инфекциями [6].

К сожалению, ферментативная инактивация – не единственный механизм устойчивости бактерий к карбапенемам, который определяет исход инфекции. Среди других механизмов – нарушение экспрессии и (или) структуры пориновых каналов, система выталкивания (efflux effect).

Кроме того, существенным образом на результаты лечения и смертность влияет гипервирулентный генотип клебсиеллы, как это было показано в регионарном рос-

сийском исследовании [3] на примере 25 новорожденных с локальной (пневмония) и генерализованной (сепсис) клебсиеллезной инфекцией. К факторам вирулентности клебсиеллы относят адгезины, капсульный антиген, липополисахарид, сидерофоры (аэробактин, колибактин, иерсиниабактин).

По мнению некоторых авторов [11], эволюция флоры и причинность инфекций ассоциируется с уровнем доходов (низкий, средний, высокий) в разных странах. Так, в РФ (как и в Азии), в отличие от Европы и США, преобладает грам – сепсис: более в 60 % случаев его возбудителями являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosae*, которые были отнесены ВОЗ в 2017 году к числу наиболее опасных супербактерий. Однако в Италии и Венгрии наблюдается та же картина [5]: преобладание в ОРИТ грам-инфекции с высоким уровнем носительства и даже некоторым ростом к 2017 году MDR-штаммов (особенно БЛРС-продуцентов) [18].

Поэтому, вероятно, корректнее говорить об общемировой, глобальной тенденции – росте роли грам-флоры в развитии нозокомиальной инфекции, и в таком случае речь может идти только о количественной разнице в частоте грам-инфекции в развитых и развивающихся странах за счет инфраструктуры, логистики, надзорной политики в области применения АБ, приверженности превентивной стратегии, уровня санитарного контроля.

И все же развивающиеся страны, по-видимому, являются странами риска (резервуарами) грам – резистентной инфекции.

В этой связи неожиданными оказались выводы, к которым пришли египетские исследователи [4], проведя наблюдение в двух группах новорожденных на протяжении 2014–2016 годов: первая группа – карбапенем-резистентный грам – поздний сепсис (КРС) и вторая группа – карбапенем-чувствительный грам – поздний сепсис (КЧС).

Выявив независимые факторы риска КРС (длительное парентеральное питание, предшествующее применение карбапенемов) и независимые факторы риска смерти от сепсиса (мужской пол, тяжесть инфекционных осложнений), авторы заключают, что хотя смертность в первой группе и была выше, связь резистентности к карбапенемам и высокой смертности, как у детей, так и у взрослых, еще предстоит определить.

Однако эти парадоксальные выводы как бы были поддержаны тайваньскими исследователями [11], где распространенность грам-инфекции такая же, как и в Египте. Сравнив результаты лечения и смертности в двух группах недоношенных с ВАП, вызванной мультирезистентной флорой (MDR-VAP) и такой же пневмонией, но вызванной чувствительной флорой 2 гр (non MDR-VAP), авторы нашли эти результаты сопоставимыми.

Лечение

Обсуждая трудную для всех проблему лечения грам – флоры, нужно сразу сказать, что она не может быть решена одними АБ (пусть даже совсем новыми) без одновременно активного внедрения ограничительных мер – стратегии сдерживания формирования микробной резистентности.

Именно сдерживания, поскольку победить резистентность нельзя, во-первых, потому, что невозможно совсем отказаться от АБ, а, во-вторых (и главное), потому, что резистентность – биологический феномен, естественная адаптивная реакция микробов на то воздействие, которое оказывают на них АБ.

Стратегия сдерживания должна быть двунаправленной: 1) уменьшение давления на флору и 2) снижение микробной нагрузки на больного.

I. Уменьшение давления на флору.

1. Необоснованное или нерациональное применение АБ (в поликлиниках – до 80 %, в стационарах – 40–70 %) – основной путь формирования резистентности;
2. Второй независимый показатель АБ-резистентности – это объем их потребления, который в РФ в два раза выше, чем в Европе [17].

Отсюда вытекают и меры, направленные на упорядочение использования АБ в целом, – внедрение программ (протоколов) по рациональному применению АБ в поликлиниках и стационаре, контроль со стороны администрации за закупкой и расходованием АБ, как это было сделано в Нижнем Новгороде, что привело к снижению потребления и затрат на АБ на 37,7 % без потери эффективности [1, 16]. Неплохо было бы вывести эту инициативу на национальный уровень, как это произошло во Франции в 2002–2007 годах.

3. Минимализация потребления карбапенемов (с учетом роста резистентности к ним), которая может проявляться, например, в укороченных курсах – до первого отрицательного бакпосева [5]. А по возможности, монотерапии АБ [18].
4. Отказ от применения АБ при кишечной инфекции легкой и средней степени тяжести.
5. Новые щадящие методы воздействия на флору, которые не стимулируют резистентность [15]:
 - а) инфузия моноклональных антител к *C. difficile* так же эффективна, как лечение ванкомицином или метронидазолом;
 - б) инфузия лейкоцитов, атакующих микробов;
 - в) создание принципиально нового класса АБ (ингибиторов LpxC), которые блокируют синтез липополисахаридов у грам-бактерий. При этом, например, *A. baumannii* не гибнет, но лишается возможности вызывать воспаление.

II. Снижение микробной нагрузки на больного.

1. Оптимальный (а не субоптимальный, как это обычно бывает) инфекционный контроль в ОРИТ и отделениях новорожденных;
 - а) наличие боксов в ОРИТ для больных с полирезистентной флорой.
2. Регулярный (каждые 3–6 месяцев) интенсивный бактериологический мониторинг в ОРИТ и отделениях новорожденных с обсуждением результатов [5]. Указывается на необходимость включения в число обследуемых матерей как возможного источника БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

3. Новые биоинженерные технологии, которые могут эффективно дезинфицировать окружающее пространство, инкубаторы, сцеженное молоко – иногда активно заселяются интестинальной флорой [5].

Однако стратегия сдерживания – это долговременная рассчитанная на перспективу политика, а ОРИТ и отделения новорожденных – это территория быстрых неотложных действий. Поэтому врачи этих подразделений нуждаются в эффективных средствах безотлагательного воздействия на флору.

Поскольку не существует стандартов эмпирической терапии, выбор АБ до идентификации возбудителя должен основываться на известных рекомендациях [18].

1. При подозрении на сепсис стартовым препаратом должен быть АБ широкого спектра действия, так как задержка с его назначением хотя бы на 1 час увеличивает риск смерти.
2. При этом должны учитываться: а) локализация гнойного очага; б) предполагаемый возбудитель; в) лекарственный анамнез (аллергия); г) изменения фармакокинетики в случае снижения почечной или печеночной функции.

Однако у новорожденных с высоким риском менингита, дыхательной недостаточностью или септическим шоком Американская академия педиатрии рекомендует ограничить применение АБ широкого спектра [12].

Эмпирическая терапия считается неадекватно подобранной, если один из бактериальных штаммов оказался резистентным к выбранному лечению.

В отношении преимуществ комбинированной терапии АБ перед монотерапией убедительных данных не получено, тем более что, по мнению [18], сочетание бета-лактамов с аминогликозидами увеличивает риск побочных эффектов, особенно нефротоксичности.

Известные к настоящему времени АБ для лечения грам – резистентных инфекций можно разделить на две группы: моносоединения и ингибитор-защищенные.

I. Моносоединения.

1. Полимиксины: колистин, полимиксин В.

Полимиксины считаются своего рода эталоном лечения карбапенем-резистентных энтеробактерий (CRE), вырабатывающих NDM.

У обоих АБ есть сильные и слабые стороны.

Колистин показал хорошую эффективность при лечении MDR-инфекций у новорожденных, к тому же его можно вводить интратекально и интравентрикулярно, однако у него низкая пенетрация в легкие. Но есть и тревожные сообщения [6] о повышении риска смерти при лечении CRE комбинацией АБ, содержащей колистин.

У полимиксина В недостаточно данных по фармакокинетике у новорожденных и малый опыт применения, поэтому пока трудно оценить его подлинную эффективность, зато известно, что он менее нефротоксичен, чем колистин.

Возможная резистентность к полимиксинам может иметь хромосомный или плазмидный характер.

2. Фосфомидин стал использоваться у новорожденных в связи с ростом в ОРИТ карбапенем-резистентных *E. coli* и *K. pneumonia*, которые оказались чувствительными к этому АБ. Достоинствами фосфомидина также являются создание им высоких концентраций в моче, плазме, СМЖ, легких и низкая токсичность, а к недостаткам следует отнести быстрое развитие к нему резистентности, поэтому его следует применять только в комбинации с другими АБ.
3. Тигециклин должен быть включен в этот список с осторожностью, хотя он показал превосходную активность *in vitro* против карбапенем-резистентных изолятов у детей.

Возможная ограниченность его применения у новорожденных объясняется несколькими обстоятельствами. Во-первых, его дозирование изучалось только у детей 8–11 лет. При этом выяснилось, что при большом объеме распределения у него низкая концентрация в плазме и, следовательно, он малоэффективен при бактериемии. Во-вторых, оказалось, что при монотерапии его эффект недостаточен, и, в-третьих, тигециклин (родственник тетрациклинов) может влиять на рост костей. Вследствие перечисленных причин применение тигециклина у новорожденных возможно, если недоступны другие эффективные АБ.

Антибиотики, недавно вошедшие в клиническую практику, – их эффективность и безопасность у детей еще предстоит изучить: плазомицин – полусинтетический аминогликозид, эравациклин – флюороциклин, цефидерокол – сидерофоровый цефалоспорин.

В представленной группе цефидерокол может оказаться одним из самых многообещающих АБ вследствие выраженной активности против меропенем-резистентных энтеробактерий, вырабатывающих (что особенно важно) метало-карбапенемазы VIM, IMP, NDM [9].

II. Ингибитор-защищенные антибиотики: ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, цефтолозан/тазобактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам.

Следует отметить, что все ингибиторы бета-лактамаз имеют в своей структуре бета-лактамное кольцо и, по существу, являются бета-лактамами АБ, обладающими собственной антибактериальной активностью, хотя и слабо выраженной [20].

Перечисленные выше АБ предназначены прежде всего для лечения карбапенем-резистентных энтеробактерий (CRE). Однако рекомендации по их применению в педиатрии основаны на исследованиях у взрослых, отсюда ограничение по их использованию – в основном у лиц моложе 18 лет.

Но даже у взрослых больных еще не выработан оптимальный подход к лечению CRE-инфекций вследствие малого количества рандомизированных исследований.

Однако для успешной терапии CRE-инфекций недостаточно располагать нужным АБ, надо еще иметь возможность весьма быстро (в течение 8 часов) генотипировать карбапенемазы (ПЦР, масс-спектрометрия).

Дело в том, что авибактам защищает цефтазидим и азтреонам только от КРС (класс А), Амрс (класс С) и ОХА-48 (класс Д), не действуя на металло-Zn-карбапенемазы VIM, NDM (класс В).

Это важно еще и потому, что к одобренному FDA цефтазидим/авибактаму для лечения у детей старше 3 месяцев абдоминальной инфекции примерно в 10 % случаев вырабатывается устойчивость, обусловленная КРС, особенно КРС-3. Кроме того, опыт применения этого АБ в педиатрии пока ограничивается несколькими сообщениями [6].

Меропенем/вборбактам еще не одобрен FDA для применения у детей так как известен пока только один случай успешного применения этого АБ у четырехлетнего ребенка с клебсиеллезной инфекцией.

К тому же у вборбактама отмечена избирательная активность по отношению к карбапенемазам: наибольшая против КРС и отсутствие таковой при выработке энтеробактериями ОХА-48 и металло-Zn-карбапенемаз (MBL).

Такая же активность, избирательная и вместе с тем ограниченная, отмечена и у другого ингибитора бета-лактамаз релбактама: хорошая против КРС, низкая против ОХА-48 и отсутствие активности против MBL.

Из группы хорошо известных в педиатрии антисингнойных ингибитор-защищенных пенициллинов – только уреидопенициллины, особенно пиперациллин/тазобактам активен также против большинства БЛРС-продуцентов энтеробактерий, но имеются только ограниченные данные по применению у новорожденных.

Новый АБ цефтолозан/тазобактам, обладающий как и пиперациллин/тазобактам тем же спектром активности и теми же ограничениями, не одобрен FDA и ЕМА для применения у лиц моложе 18 лет.

По сведениям [6], сульбактам, обладая собственной активностью против *Acinetobacter spp.*, усиливает эффект ампициллина против инфекций, вызванных карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, выигрывая сравнение с колистином. Потенцирование сульбактамом эффекта бета-лактамов АБ в отношении грам – флоры происходит за счет действия на ПСБ-2 этих бактерий, в то время как для пенициллинов и цефалоспоринов мишенью являются ПСБ-1 и ПСБ-3 [20].

Сульбактам входит также в состав препарата цефоперазон/сульбактам, который хорошо себя проявил в свое время [19] при лечении грам – инфекций, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae*. В этой комбинации слабая природная активность цефоперазона против *Acinetobacter*, складываясь с таковой у сульбактама, формирует в итоге высокую активность против этого возбудителя [19, 20]. По этой причине было бы интересно проследить эффективность цефоперазон/сульбактама в новых условиях, в тех случаях, когда *Acinetobacter* является главным патогеном у недоношенных с низкой массой тела и высоким (24 %) уровнем смертности [10].

Заключение

В мире отмечается (в разных регионах по-разному) рост влияния грам – инфекции прежде всего в ОРИТ, отделениях онкогематологии и у новорожденных (особенно

недоношенных) с устойчивостью к карбапенемам за счет карбапенемаз различных классов.

Причина этой эволюции видится в усиленном давлении на флору за счет часто неадекватного использования АБ в различных сферах жизнедеятельности человека – сельское хозяйство, врачебная практика, а также в ослаблении санитарного контроля, особенно в развивающихся странах. Из этого должна исходить стратегия сдерживания микробной резистентности.

При выборе стартового АБ следует учитывать данные локального бактериологического мониторинга, а для этого необходимо внедрять методы быстрой идентификации возбудителя и механизмов его устойчивости.

Для успешного лечения MDR грам-инфекций педиатры нуждаются в контролируемых исследованиях новых АБ.

Список литературы / References

1. Стречунский Л. С. Антимикробная резистентность как угроза национальной безопасности. Избранные лекции. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2005. Стр. 73–84. Strachunsky L. S. Antimicrobial resistance as a threat to national security. Selected Lectures. XII Russian National Congress 'Man and Drug', Moscow, 2005. P. 73–84.
2. Сидоренко С. В. Карбапенемазы энтеробактерий в стационарах Москвы и Санкт-Петербурга. XXI Российская конференция «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии (материалы и методы). 2019, стр. 25–32. Sidorenko S. V. Carbapenemases of Enterobacteriaceae in hospitals of Moscow and St. Petersburg. XXI Russian conference 'Modern problems and prospects of antimicrobial therapy' 2019 (materials and methods) pp. 25–32.
3. Сужаева Л. В., Егорова С. А. *Escherichia coli* с множественной лекарственной устойчивостью в микробиоте кишечника детей раннего возраста. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 41–42. Suzhaeva L. V., Egorova S. A. *Escherichia coli* with multidrug resistance in the intestinal microbiota of young children. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 41–42.
4. Aguilera-Alonso D., Escosa-García L., Saavedra-Lozano J., Cercenado E., & Baquero-Artigao F. (2020). Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. Antimicrobial agents and chemotherapy, 64 (3), e02183–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02183-19>
5. Крылова Е. В., Солтынская И. В., Тимофеева И. А. и соавт. Распространение генов резистентности к пенициллинам, цефалоспорином и колистину среди продуктивных животных и птицы на предприятиях агропромышленного комплекса. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 23. Krylova E. V., Soltynskaia I. V., Timofeeva I. A., et al. Distribution of resistance genes to penicillins, cephalosporins and colistin among productive animals and poultry in agroindustrial enterprises. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, p. 23.
6. Ding Y., Wang Y., Hsia Y., Sharland M., & Heath P. T. (2019). Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 18 (1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0334-9>
7. Berberian G., Brizuela M., Rosanova M. T., Travaglianti M., Mastroianni A., Reijman V., Fiorili G., Santa Cruz D., & Castro G. (2019). Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology. Infecciones por bacilos Gram-negativos multiresistentes en neonatología. Archivos argentinos de pediatría, 117 (1), 6–11. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.6>
8. Folgari L., Bielicki J., Heath P. T., & Sharland M. (2017). Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. Current opinion in infectious diseases, 30 (3), 281–288. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000371>
9. Saporito L., Graziano G., Mescolo F., Amodio E., Insinga V., Rinaudo G., Aleo A., Bonura C., Vitaliti M., Corsello G., Vitale F., Maida C. M., & Giuffrè M. (2021). Efficacy of a coordinated strategy for containment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in a Neonatal Intensive Care Unit in the context of an active surveillance program. Antimicrobial resistance and infection control, 10 (1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00902-1>

10. Перепелица С. А. Микробиологический мониторинг матери и ребенка в ближайшем послеродовом периоде. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 32–33. *Perpelitsa S. A. Microbiological monitoring of mother and child in the immediate postpartum period. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 32–33.*
11. Яковлев С. В. Предпосылки к изменению подходов к антибактериальной терапии инфекций в ОРИТ. Российская конференция 2019 г. «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии». Материалы конференции, стр. 17–23. *Yakovlev S. V. Prerequisites for changing approaches to antibiotic therapy of infections in the ORIT. Russian Conference 2019. Modern problems and prospects of antimicrobial therapy. Conference Proceedings, pp. 17–23.*
12. Абдоминальная хирургическая инфекция» Российские национальные рекомендации под редакцией Б. Р. Гнелфанда, А. И. Кириенко, Н. Н. Хачатряна. Москва, 2018. *Abdominal surgical infection. Russian National Guidelines edited by B. R. Gnelfand, A. I. Kirienko, N. N. Khachatryan. Moscow, 2018.*
13. Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Ризванов А. А., Давидюк Ю. Н., Халиулина С. В., Любин С. А., Казакова Ф. М., Сатрутдинов М. А., Фаттахов М. Г. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (5): 139–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146> *Khaertynov H. S., Anokhin V. A., Rizvanov A. A., Davidiuk Y. N., Khaliullina S. V., Lubin S. A., Kazakova F. M., Satrutdinov M. A., Fattakhov M. G. Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in neonates with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63 (5): 139–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146>*
14. Новикова И. Е., Алябьева Н. М., Садеева З. З., Лазарева А. В. Молекулярно-генетическая характеристика полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в стационаре Москвы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 31–32. *Novikova I. E., Alyabyeva N. M., Sadeeva Z. Z., Lazareva A. V. Molecular genetic characterization of multiresistant strains of *K. pneumoniae* isolated in a Moscow hospital. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 31–32.*
15. Korang S. K., Maagaard M., Feinberg J., Perner A., Gluud C., Jakobsen J. C. Quinolones for sepsis. A protocol for a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019; 63: 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/aas.13418>
16. Nour I., Eldeglia H. E., Nasef N., Shouman B., Abdel-Hady H., Shabaan A. E. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2017; 97 (1): 52–58. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.05.025.
17. Wang H. C., Liao C. C., Chu S. M., et al. Impacts of Multidrug-Resistant Pathogens and Inappropriate Initial Antibiotic Therapy on the Outcomes of Neonates with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (11): 760. Published 2020 Oct 30. DOI: 10.3390/antibiotics9110760.
18. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П., Недорозенюк И. В., Лещенко И. В., Бочанова Е. Н., Кузин В. Б., Можина А. Н., Жестков А. В., Оськина А. А., Решетко О. В., Бурдинская Ю. В., Ортенберг Э. А., Сулейманов С. Ш. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (1): 66–78. *Rachina SA, Kozlov RS, Shal EP, Nedorozhenyuk IV, Leshchenko IV, Bochanova EN, Kuzin VB, Moshina AN, Zhestkov AV, Oskina AA, Reshetko OV, Burdinskaya EV, Ortenberg EA, Suleimanov S. Sh. Analysis of antibiotic therapy of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in different regions of the Russian Federation: lessons from a multicenter pharmacoepidemiological study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2009; 11 (1): 66–78.*
19. Руина О. В., Хазов М. В., Тотмина Т. Б. Роль административных ограничений в оптимизации потребления антибиотиков в хирургическом стационаре. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, т. 17, № 2, стр. 41. *Ruina O. V., Khazov M. V., Totmina T. B. The role of administrative restrictions in optimizing antibiotic consumption in the surgical hospital. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2015, vol. 17, No. 2, p. 41.*
20. Spellberg B., Bartlett J. G., Gilbert D. N. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med.* 2013; 368 (4): 299–302. DOI: 10.1056/NEJMp1215093.
21. Sands K., Carvalho M. J., Portal E., et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat Microbiol.* 2021; 6 (4): 512–523. DOI: 10.1038/s41564-021-00870-7.
22. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Цефоперазон, цефоперазон/сульбактам. Антибиотики группы цефалоспоринов. Москва, 2008. *Yakovlev V. P., Yakovlev S. V. Cefoperazone, cefoperazone/sulbactam. Antibiotics of the group of cephalosporins. Moscow, 2008.*
23. Страчунский Л. С., Галкин Д. В., Козлов Р. С. Эффективность цефоперазон/сульбактама в терапии бактериального сепсиса: результаты многоцентрового исследования JRIIS. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2003, т. 5, № 4, стр. 319–328. *Strachunsky L. S., Galkin D. V., Kozlov R. S. Efficiency of cefoperazone/sulbactam in the therapy of bacterial sepsis: results of a multicenter JRIIS study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2003, Vol. 5, No. 4, pp. 319–328.*
24. Аветисян Л. Р., Чернуха М. Ю. Молекулярные основы антибиотикорезистентности бактерий комплекса *B. serasia*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 8. *Avetisyan L. R., Chernukha M. Yu. Molecular bases of antibiotic resistance of *B. serasia* complex bacteria. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, p. 8.*
25. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published correction appears in *Am J Infect Control.* 2008 Nov; 36 (9): 655. *Am J Infect Control.* 2008; 36 (5): 309–332.
26. Сидоренко С. В. Проблема антибиотик-резистентности: причины и возможности преодоления. Участковый терапевт. 2014, № 1, стр. 20–21. *Sidorenko S. V. The problem of antibiotic resistance: causes and possibilities of overcoming. The District Therapist. 2014, No. 1, pp. 20–21.*

Статья поступила / Received 17.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 28.08.2021

Принята к публикации / Accepted 10.09.2021

Сведения об авторах

Ермилин Алексей Евгеньевич, ассистент¹. E-mail: elixin@list.ru.
ORCID: 0000-0001-9026-2255

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., доцент, зав. кафедрой¹.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Постников Сергей Сергеевич, д.м.н., проф.¹. E-mail: elixin@list.ru.
ORCID: 0000-0001-8468-6959

Костылева Мария Николаевна, к.м.н., доцент¹, зав. отделением клинической фармакологии². E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Грацианская Анна Николаевна, к.м.н., доцент¹. E-mail: annagrats@rambler.ru

Татаринов Петр Анатольевич, к.м.н., проф.¹, зав. отделением платных услуг³.
E-mail: tatarinovpetr@gmail.com

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российская детская клиническая больница имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Ермилин Алексей Евгеньевич. E-mail: elixin@list.ru.

Для цитирования: Ермилин А. Е., Теплова Н. В., Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Татаринов П. А. Значение грамрезистентной флоры в этиологии нозокомиальных инфекций для определения рациональной антибактериальной терапии. Медицинский алфавит. 2021; (32): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-35-40>.

About authors

Ermilin Aleksey E., assistant¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, associate professor, head of Dept¹.
E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Postnikov Sergei S., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: elixin@list.ru.
ORCID: 0000-0001-8468-6959

Kostyleva Maria N., PhD Med, associate professor¹, head of Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Gratzianskaya Anna N., PhD Med, associate professor¹. E-mail: annagrats@rambler.ru

Tatarinov Petr A., PhD Med, professor¹, head of Dept of Paid Services³.
E-mail: tatarinovpetr@gmail.com

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University

²Russian Children's Clinical Hospital n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care for Children n.a. V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Ermilin Aleksey E. E-mail: elixin@list.ru.

For citation: Ermilin A. E., Teplova N. V., Postnikov S. S., Kostyleva M. N., Gratzhianskaya A. N., Tatarinov P. A. Significance of gram-resistant flora in etiology of nosocomial infections in determining rational antibiotic therapy. *Medical alphabet.* 2021; (32):35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-35-40>.



Сравнительная оценка риска развития гнойно-септических инфекций у детей после операций на открытом и закрытом сердце по поводу врожденных пороков

А. Г. Кудрявцева¹, П. В. Лазарьков¹, В. И. Сергевнин²

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Дать сравнительную оценку заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) детей после операций на открытом и закрытом сердце по поводу врожденных пороков.

Материалы и методы. Изучены 503 медицинские карты детей после кардиохирургических операций. ГСИ выявляли согласно эпидемиологическим стандартным определениям случая.

Результаты. Оказалось, что уровень заболеваемости ГСИ детей после операций на открытом сердце на порядок выше, чем после малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств. После операций у детей наиболее часто возникает внутрибольничная пневмония.

Заключение. Повышенный уровень заболеваемости ГСИ после операций на открытом сердце, по сравнению с эндоваскулярными операциями, обусловлен более длительным оперативным вмешательством и последующим более продолжительным пребыванием пациентов в отделении реанимации, где проводится такая эпидемиологически значимая процедура, как искусственная вентиляция легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, врожденные пороки сердца, операции на открытом и закрытом сердце, заболеваемость гнойно-септическими инфекциями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Comparative assessment of risk of development of purulent septic infections in children after open and closed cardiac operations for congenital diseases

L. G. Kudryavtseva¹, P. V. Lazarkov¹, V. I. Sergevnin²

¹Federal Centre for Cardiovascular Surgery n.a. S. G. Sukhanov, Perm, Russia

²Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. Comparative assessment of the incidence of nosocomial purulent-septic infections (PSI) in children after open and closed heart surgery for congenital defects.

Materials and methods. 503 medical records of children after cardiac surgery were studied. GSI was identified according to epidemiological standard case definitions.

Results. It turned out that the incidence rate of PSI in children after open heart surgery is an order of magnitude higher than after minimally invasive endovascular interventions. Hospital-acquired pneumonia most often occurs in children after operations.

Conclusion. The increased incidence of PSI after open heart surgery, as compared to endovascular surgery, is due to a longer surgical intervention and the subsequent longer stay of patients in the intensive care unit, where such an epidemiologically significant procedure as artificial lung ventilation is performed.

KEY WORDS: children, congenital heart defects, open and closed heart operations, the incidence of purulent-septic infections.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no possible conflict of interest.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – одни из самых распространенных пороков развития. Примерно 50% пациентов с ВПС подвергаются кардиохирургическим операциям, после которых нередко возникают гнойно-септических инфекции (ГСИ). Основными клиническими формами послеоперационных ГСИ у детей с ВПС являются внутрибольничная пневмония (ВП), инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и инфекция кровотока (ИК) [1, 2, 3].

До 1967 года хирургическое вмешательство на открытом сердце было единственным методом лечения ВПС. При

этом частота развития ГСИ после кардиохирургических операций на открытом сердце у детей, по данным литературы, варьирует от 2,8 до 13,5% [1, 2]. Однако за последние 50 лет в клиническую практику были внедрены эндоваскулярные методы лечения ВПС [4, 5, 6]. При этом количество эндоваскулярных оперативных вмешательств на сердце по поводу ВПС ежегодно увеличивается. Так, в РФ в 2000 году было выполнено 633 таких операций, в 2018 году их количество составило уже 5896 [4]. Эндоваскулярный кардиохирургический метод лечения ВПС является малоинвазивным, так как пункционный доступ к зонам вмешательства осуществляется через систему

доставки (внутрисосудистые катетеры). Вмешательство производят через небольшие проколы на коже (инструментом 1–4 мм в диаметре) под рентгеновским контролем. Рентгеновский контроль осуществляется при помощи высокотехнологичного оборудования (ангиографического аппарата). В большинстве случаев для выполнения эндоваскулярного вмешательства проводится местное обезболивание в точке пункции (прокола сосуда).

Следует отметить, что сведения о частоте возникновения и клинических вариантах ГСИ после эндоваскулярных оперативных вмешательств у детей по поводу ВПС в научной литературе отсутствуют.

Цель исследования: дать сравнительную оценку заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями детей после операций на открытом и закрытом сердце по поводу врожденных пороков.

Материалы и методы

Работа проведена в условиях специализированного кардиохирургического стационара, имеющего в своем составе отделение для хирургического лечения ВПС у детей в возрасте до 18 лет. Госпитализация пациентов с ВПС в кардиохирургический стационар осуществляется в плановом порядке. Кроме того, в стационар направляются дети по жизненным показаниям – при установлении ВПС в учреждениях родовспоможения или детских стационарах. Кардиохирургические операции для лечения ВПС осуществляют в специально выделенной операционной, после которой пациенты поступают в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), где могут находиться до суток и более, в зависимости от клинического состояния. В дальнейшем пациенты переводятся в кардиохирургическое отделение. После некоторых эндоваскулярных вмешательств (катетерная абляция, стентирование коронарных артерий) пациенты из операционной сразу переводятся в отделение, минуя ОАиР.

Проведено изучение медицинских карт детей с ВПС, прооперированных на открытом сердце ($n = 199$) и эндоваскулярным методом ($n = 304$) в 2019 году. Количество пациентов, оперированных на открытом сердце, составило в возрасте от 0 до 1 месяца 30 человек, от 1 до 12 месяцев – 61, от 1 года до 18 лет – 108. Больных мужского пола было 118 (59,2%). Количество пациентов, оперированных эндоваскулярно, составило в возрасте от 0 до 1 месяца 4 (1,3%) человека, от 1 до 12 месяцев – 8 (2,6%), от 1 до 18 лет включительно – 292 (96,1%). Больных мужского пола было 118 (39,1%), женского – 186 (60,9%).

Выявление послеоперационных ГСИ осуществляли в соответствии с эпидемиологическими стандартными определениями случаев ИОХВ, ВП, ИК, ИМП [7]. Кроме того, учитывали донозологические формы ГСИ [8]. Показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ рассчитывали на тысячу оперированных. Учитывали случаи ГСИ, возникшие в стационаре и в послеоперационном периоде в течение 30 дней с момента проведения операции.

Операции на открытом сердце дифференцировали по степени риска летального исхода по шкале RACHS-1 [9] на четыре класса: первый – 40 операций (дефект межпредсердной перегородки, частичный аномальный дренаж легочных вен); второй – 104 операции (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, открытый аортальный порок и др.); третий – 32 операции (пороки митрального клапана, стеноз и недостаточность аортального клапана, единственный желудочек сердца и др.); четвертый – 23 операции (тотальный аномальный дренаж легочных вен, гипоплазия восходящей аорты и др.). Эндоваскулярные операции условно были разделены на следующие группы: первая – имплантация кардиостимуляторов, окклюдирующих устройств (107 операций); вторая – баллонная ангиопластика (9 операций); третья – стентирование (138 операций); четвертая – катетерная абляция (50 операций).

Статистическую обработку материалов проводили путем расчета критерия согласия χ^2 . Доверительные интервалы показателей (0,95%-ный ДИ) определяли с помощью программы WinPepi 11.65 (автор – профессор Joe Abramson, Израиль). Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия согласия $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). При сравнении показателей, характеризующих среднюю длительность операций и пребывания больных в ОАиР, использовали U-критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

После операций на открытом сердце количество типичных ГСИ составило 18 случаев, показатель заболеваемости оказался равным 90,5 на тысячу операций (табл. 1). Количество случаев донозологических форм ГСИ оказалось равным 30, заболеваемость – 150,8 на тысячу операций. Показатель суммы случаев типичных и донозологических форм ГСИ составил 241,2 на тысячу операций. После эндоваскулярных операций были выявлены лишь один случай типичной и два случая донозологических форм ГСИ. Показатель заболеваемости типичными формами

Таблица 1
Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями детей после операций на открытом и закрытом сердце (на тысячу операций)

Формы гнойно-септических инфекций	Операции на открытом сердце ($n = 199$)		Эндоваскулярные операции ($n = 304$)		χ^2 ; p
	Абс. число	На тысячу операций	Абс. число	На тысячу операций	
ТФ	18	90,5 [54,5–139,1]	1	3,3 [0,1–18,6]	25,1; 0,001
ДФ	30	150,8 [104,1–208,1]	2	6,6 [0,8–24,1]	41,9; 0,001
Всего	48	241,2 [183,5–306,8]	3	9,9 [2,1–36,4]	70,6; 0,001

Примечание: ТФ – типичные формы; ДФ – донозологические формы.

Таблица 2
Заболееваемость разными клиническими вариантами ГСИ детей после операций на открытом и закрытом сердце (на тысячу операций)

Группы операций	Формы ГСИ	ИОХВ	ВП	ИК	ИМП	Миксты
На открытом сердце	ТФ	5,0 [0,1–27,6]	35,2 [14,3–71,7]	25,1 [8,2–57,2]	5,0 [0,1–27,6]	20,1 [5,5–50,5]
	ДФ	0	150,8 [104,1–208,1]	0	0	0
	Всего	5,0 [0,1–27,6]	185,9 [132,4–247,1]	25,1 [8,2–57,2]	5,0 [0,1–27,6]	20,1 [5,5–50,5]
На закрытом сердце	ТФ	0	3,3 [0,1–18,6]	0	0	0
	ДФ	0	6,6 [0,8–24,1]	0	0	0
	Всего	0	9,9 [2,1–36,4]	0	0	0

Таблица 3
Средняя длительность операций и пребывания детей в отделении анестезиологии и реанимации (потенциальные факторы риска ГСИ)

Группы операций	Виды операций	Средняя длительность операции, минут	Средняя длительность пребывания в ОАиР, суток
На открытом сердце	1 (n = 40)	121,1 ± 7,4	1,7 ± 1,2
	2 (n = 104)	167,1 ± 8,6	3,6 ± 1,3
	3 (n = 32)	218,4 ± 12,9	5,9 ± 1,2
	42 (n = 23)	251,2 ± 16,1	8,6 ± 1,5
	Всего (n = 199)	179,5 ± 8,4	4,4 ± 1,2
На закрытом сердце	Баллонная ангиопластика (n = 9)	76,5 ± 10,7	1,8 ± 0,6
	Стентирование коронарных артерий (n = 138)	35,1 ± 3,4	0,2 ± 0,1
	Катетерная абляция (n = 50)	70,9 ± 4,6	0
	Имплантация кардиостимуляторов, окклюдирующих устройств (n = 107)	56,1 ± 3,5	0,2 ± 0,1
	Всего (n = 304)	49,5 ± 3,7	0,2 ± 0,1

ГСИ составил 3,3, донозологическими – 6,6, суммой – 9,9 на тысячу операция, то есть в 22,7–27,4 раза ниже, чем после операций на открытом сердце ($p = 0,001$ во всех случаях).

После операций на открытом сердце показатели заболеваемости типичными формами ВП, ИК, ИОХВ, ИМП и микстами достоверно не отличались друг от друга (табл. 2). Однако при анализе количества случаев типичных и донозологических форм в сумме четко проявилась повышенная заболеваемость ВП. Общее количество случаев ВП (185,9 на тысячу операций) оказалось выше, чем количество случаев ИК (25,1), ИОХВ (5,0), ИМП (5,0) и микстов (20,1) в 7,4–37,2 раза ($\chi^2 = 7,3$ –37,7; $p = 0,001$ во всех случаях). После эндоваскулярных вмешательств регистрировалась только ВП. Показатели заболеваемости типичными формами ВП составили 3,3, донозологическими – 6,5, суммой – 9,9 на тысячу операций. Таким образом, ВП доминировала как после операций на открытом сердце, так и после эндоваскулярных операций.

Оценка заболеваемости ГСИ, в зависимости от класса операций на открытом сердце, показала, что заболеваемость типичными и донозологическими формами ГСИ нарастала по мере увеличения риска оперативных вмешательств. Суммарный показатель заболеваемости ГСИ после операций четвертого класса – 391,3 [197,1–614,6], по сравнению с заболеваемостью пациентов после операций первого и второго классов – 125,0 [41,8–268,0] и 201,9 [129,5–291,9] соответственно, был выше в 3,1 и 1,9 раза ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,01$; $\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$). При эндоваскулярных операциях случаи ГСИ отмечены только после имплантации

кардиостимулятора и стентирования коронарных артерий, причем в первом случае было лишь два случая донозологических форм ВП, во втором – один случай типичной ВП.

При анализе причин заболеваемости послеоперационными ГСИ было установлено (табл. 3), что в качестве факторов риска существенное значение имеют длительность операции и длительность пребывания пациентов в ОАиР. Средняя длительность всех операций на открытом сердце составила 179,5 ± 8,4 минуты, причем наиболее продолжительными были операции четвертого класса – 251,2 ± 16,1 минуты. В то же время средняя длительность эндоваскулярных операций была лишь 49,5 ± 3,7 минуты, то есть в 3,6 раза меньше ($p < 0,05$). Средняя продолжительность пребывания пациентов в ОАиР после открытых операций составила 4,4 ± 1,2 суток. После эндоваскулярных вмешательств средняя продолжительность койко-дня в ОАиР оставила лишь 0,2 ± 0,1 суток, то есть в 5,5 раза меньше, чем после открытых операций ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень заболеваемости ГСИ детей после операций на открытом сердце по поводу врожденных пороков на порядок выше, чем после малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств. После операций на открытом и закрытом сердце у детей наиболее часто возникает внутрибольничная пневмония. Повышенный уровень заболеваемости ГСИ после операций на открытом сердце, по сравнению с эндоваскулярными операциями, обусловлен более длительным оперативным вмешательством и последующим более продолжительным пребыванием пациентов в отделении реанимации, где проводится такая эпидемиологически значимая процедура, как искусственная вентиляция легких.

Список литературы / References

1. Jeffrey A Alten, AKM Fazlur Rahman, Hayden J Zaccagni, Andrew Shin, David S Cooper, et al. The Epidemiology of Healthcare-associated Infections in Pediatric Cardiac Intensive Care Units. *Pediatr. Infect Dis J.* 2018; 37 (8): 768–772. DOI: <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000001884>
2. Takeshi Hatachi, Kazuya Tachibana, Yu Inata, Yuji Tominaga, Aiko Hirano, et al. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2018; 19 (3): 237–244. DOI: <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001445>
3. Heladia Garc, Beatriz Cervantes-Luna, Hector Gonza lez-Cabello, Guadalupe Miranda-Novales. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. *Pediatrics and Neonatology.* 2017; 59 (4): 404–409. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.014>
4. Алектян Б. Г., Карапетян Н. Г. Современные российские тенденции рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения некоторых изолированных пороков сердца. *Эндоваскулярная хирургия.* 2019; 6 (2): 98–106. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106.
Alekyan B. G., Karapetyan N. G. Modern Russian tendencies of endovascular and surgical treatment of some isolated heart defects. *Endovascular surgery.* 2019; 6 (2): 98–106. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106. (In Russian)
5. Bentham JR, Thomson JDR. Current state of interventional cardiology in congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2015; 100 (8): 787–92. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306052.
6. Wilson W, Osten M, Benson L, Horlick E. Evolving trends in interventional cardiology: endovascular options for congenital disease in adults. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2013; 30 (1): 75–86. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.11.006.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
8. Сергеев В. И., Ключарева Н. М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018; 1 (298): 27–29.
Sergevin V. I., Klyuchareva N. M. Preepidemic diagnosis of incidence of nosocomial purulent-septic infections. *Public health and habitat.* 2018; 1 (298): 27–29. (In Russian)
9. *Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children.* 1st ed. 2017 Edition. Gerhard Ziemer (Editor), Axel Haverich (Editor).

Статья поступила / Received 20.01.21

Получена после рецензирования / Revised 10.02.21

Принята к публикации / Accepted 15.02.21

Сведения об авторах

Кудрявцева Лариса Геннадьевна, к.м.н., врач-эпидемиолог, зав. эпидемиологическим отделом¹. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2707-0768

Лазарков Петр Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург¹. E-mail: petr08@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7165-9134

Сергеев Виктор Иванович, д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии и гигиены². E-mail: viktor-sergevin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2729-2248

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Автор для переписки: Кудрявцева Лариса Геннадьевна. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru

About authors

Kudryavtseva Larisa G., PhD Med, epidemiologist, head of Epidemiological Dept¹. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2707-0768

Lazarkov Petr V., cardiovascular surgeon¹. E-mail: petr08@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7165-9134

Sergevin Viktor I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Epidemiology and Hygiene². E-mail: viktor-sergevin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2729-2248

¹Federal Centre for Cardiovascular Surgery n.a. S. G. Sukhanov, Perm, Russia

²Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author: Kudryavtseva Larisa G. E-mail: kudryavcevalg@mail.ru

Для цитирования: Кудрявцева Л. Г., Лазарков П. В., Сергеев В. И. Сравнительная оценка риска развития гнойно-септических инфекций у детей после операций на открытом и закрытом сердце по поводу врожденных пороков. *Медицинский алфавит.* 2021; (32): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-41-44>.

For citation: Kudryavtseva L. G., Lazarkov P. V., Sergevin V. I. Comparative assessment of risk of development of purulent septic infections in children after open and closed cardiac operations for congenital diseases. *Medical alphabet.* 2021; (32):41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-41-44>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-44-47

Сравнение клинической и экономической эффективности ускоренного исследования стерильности внутрисосудистых катетеров и дренажей

В. Г. Кормилицына¹, В. Г. Залетаева¹, С. О. Шарапченко¹, Р. Ш. Саидгареев¹, М. Ю. Синяк², Н. И. Габриэлян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ООО «Алифакс», Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты применения нового метода выявления обсемененности внутрисосудистых катетеров и дренажей для оценки его клинической и экономической эффективности. Катетеры – одно из наиболее широко применяемых устройств для тяжело больных пациентов. Установка катетера в центральную венозную систему – инвазивная процедура, которая потенциально может привести к опасным для жизни осложнениям для пациента. Катетеры являются входными воротами инфекции, поскольку они соединяют внешнюю среду с внутренними частями тела человека, вызывая инфекции, ассоциированные с катетером. Более чем у 15% пациентов с установленным ЦВК развиваются осложнения, из них наиболее частыми и требующими удаления сосудистого катетера являются инфекционные (5–26%) и механические (до 25%). Факторы риска развития катетер-ассоциированных состояний имеют решающее значение для внутрибольничной смертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обсемененность катетеров, стерильность катетеров и дренажей, экономический эффект в медицине, ЦВК, оценка затрат в медицине, ускоренное исследование стерильности, скрининг бактериального роста.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Comparison of clinical and cost effectiveness of accelerated study of sterility of intravascular catheters and drains

V. G. Kormilitsyna¹, V. G. Zaletaeva¹, S. O. Sharapchenko¹,
R. Sh. Saidgareev¹, M. Yu. Sinyak², N. I. Gabrielyan¹

¹National Research Centre for Transplantology and Artificial Organs n.a. Academician V. I. Shumakov, Moscow, Russia

²Alifax Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The results of a new method for detecting the contamination of intravascular catheters and drains are presented to assess its clinical and cost-effectiveness. Catheters are one of the most widely used devices in critically ill patients. The insertion of a catheter into the central venous system is an invasive procedure that can potentially lead to life-threatening complications for the patient. Catheters are a gateway for infection as they connect the external environment to the internal parts of the human body, causing catheter-associated infections. More than 15% of patients with an established IVC develop complications, of which the most frequent and requiring removal of the vascular catheter are infectious (5–26%) and mechanical (up to 25%). Risk factors for catheter-associated conditions are crucial for hospital mortality.

KEY WORDS: catheter observation, catheter and drain sterility, cost-effectiveness in medicine, CVCs, cost evaluation in medicine, accelerated sterility testing, bacterial growth screening.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The research had no sponsorship.

Предпосылки

Правильная и точная оценка затрат на лечение пациентов становится все более значимой в современной системе здравоохранения. Лаборатория в особенности представляет собой одно из наиболее интересных отделений для таких расчетов благодаря ее структурной организации и все большей ориентации на автоматизацию. Важность экономических данных в части затрат и полученных результатов является ключевой для данной службы. По этой причине был проанализирован размер затрат на два разных организационных подхода к исследованию внутрисосудистых катетеров и дренажей на стерильность. Анализ был проведен для того, чтобы получить экономические данные, на основе которых можно принять решение о выборе подходящего диагностического подхода. Первый подход заключался в следующем: определение стерильности внутрисосудистых катетеров на анализаторе Uro-Quattro HB&L Light, и только положительные по результатам образцы были в последующем проанализированы с помощью традиционного протокола с посевом на чашки Петри. Второй подход представлял собой традиционный диагностический алгоритм, подразумевающий посев всех образцов непосредственно на пять видов чашек Петри с твердыми питательными средами, используемыми в лаборатории.

Цель работы: подтверждение клинической и экономической эффективности ускоренного исследования стерильности внутрисосудистых катетеров и дренажей.

Материалы и методы

Первый метод: использовалась автоматизированная система для скрининга бактериального роста Uro-Quattro HB&L Light™ Alifax (Италия).

Второй метод: микробиологический посев на твердые и (или) жидкие питательные среды.

Метод лазерного светорассеивания Alifax

Система скрининга Uro-Quattro HB&L Light Alifax – автоматизированная технология для быстрого скрининга бактериального роста путем лазерного светорассеивания. Образцы для исследования вносятся в специальные флаконы с питательным бульоном, содержимое которых внутри анализатора постоянно инкубируется при 37 °C. Каждые 5 минут инкубации через флакон проходит лазерный луч, который позволяет оценить изменения в рассеивающей способности пробы по мере роста бактериальной культуры. Наличие микроорганизмов вызывает отклонение проходящего луча света, которое фиксируется чрезвычайно чувствительными детекторами, расположенными вокруг флаконов под углами 30 и 90 градусов к проходящему лучу. Сигналы обрабатываются программным обеспечением анализатора, которое строит кривые роста и рассчитывает обсемененность пробы в колониеобразующих единицах (КОЕ/мл). Бактериальный рост, обнаруживаемый прибором, обусловлен исключительно живыми делящимися микроорганизмами. Анализатор предназначен для ускоренного микробиологического скрининга обсемененности мочи и таких биологических жидкостей человека, как СМЖ, суставная, слезная, плевральная и перитонеальная жидкость, БАЛ, а также для выполнения прямой антибиогаммы выделенного возбудителя в автоматическом режиме за 3 или 5 часов.

С августа 2020 по май 2021 года было исследовано 59 частей катетеров (ЦВК) и 32 дренажа.

Как проводилось исследование катетеров и дренажей на стерильность в первом случае? При соблюдении стерильности каждый катетер длиной не менее 5 см забирался в отделениях во флаконы с бульоном с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025 % SPS, CO₂ и вакуумом. Флакон с материалом немедленно доставлялся в лабораторию, после чего помещался в термостат при температуре 37 °C на 40 минут – 1 час. Затем флакон с катетером энергично встряхивался 10–12 раз.

По истечении указанного времени 500 мкл жидкой транспортной среды отбиралось стерильным наконечником и вносилось во флакон с сердечно-мозговым бульоном HB&L культурального набора. Флакон немедленно исследовался с помощью анализатора HB&L UQ LIGHT (Alifax, Италия). В каждый флакон было также добавлено 200 мкл коммерческого препарата Alifax, содержащего никотинамидадениндинуклеатид, фактор X и гемин, для ускорения роста прихотливых микроорганизмов (*Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis*). Время инкубации составляло 24 часа. Результаты фиксировались автоматически с подсчетом концентрации микроорганизмов в образце (в КОЕ/мл). Бактериальная концентрация в 0 КОЕ/мл интерпретируется анализатором как отрицательный результат, бактериальная концентрация 0+50 КОЕ/мл – положительный результат в количестве менее 50 КОЕ/мл, бактериальная концентрация более 50 КОЕ/мл – положительный результат в конкретном цифровом количестве.

Традиционный метод: поступление материала в лабораторию было одинаковым для обоих методов. Флакон с материалом в жидкой питательной среде помещался

Таблица

Традиционный общепринятый метод (расходный материал)	На приборе Alifax (расходный материал)
Приготовление питательных сред из сухого вещества в условиях лаборатории. Обязательный перечень сред для первичного посева ЦВК: • кровяной агар (Испания) с использованием бараньей крови (РФ), • агар Эндо (Испания), • энтерококковый агар (Испания), • маннит-солевой агар (Испания), • цитримидиновый агар (Испания), • сабуро-хромогенный агар (Испания). Посев материала петлей Инкубирование в термостате при 37 °C в течение 5 дней	Флакон с готовой питательной средой для посева биологических жидкостей HB&L CULTURE KIT Внесение биологического материала во флакон при помощи дозатора с одноразовыми наконечниками занимает 1–2 минуты на образец. Рост в анализаторе в течение 24 часов
Мероприятия по выделению чистой культуры и проведению ее идентификации были одинаковы для обоих методов	
Преимущества каждого из методов	
Общепринятый традиционный	Флаконы с готовой средой Минимум расходных материалов Сокращение времени исследования; быстрый результат для пациента и врача Сокращение приготовления и потребления питательных сред Экономия человеческих и временных ресурсов
Время до получения отрицательного результата	
5 суток	1 сутки
Время до получения положительного результата	
До 5 суток	До 2,5 суток

в термостат при температуре 37 °C на срок до 5 суток с ежедневным визуальным контролем роста. При наличии признаков роста производился посев материала на пять чашек Петри с различными обязательными питательными средами. Если материал во флаконе не показывал признаки бактериального роста в течение 5 дней, по истечении этого срока материал из флакона засевался на пять чашек Петри с обязательными питательными средами.

Анализ затрат

Были проанализированы различные типы затрат, относящихся к материалам и рабочему времени, которые использовались в различных рабочих стадиях, в частности стоимость реагентов HB&L культурального набора, стоимость чашек Петри с учетом материала и самостоятельного приготовления в лаборатории, но без учета затрат на персонал (см. табл.).

Заключение

Таким образом, проведено сравнение двух диагностических подходов к бактериологическому исследованию внутрисосудистых катетеров и дренажей с тем, чтобы оценить реальную стоимость различных рабочих действий. По этой причине все операционные стадии работы оценивались подробно с ориентиром на результат анализа. Первый подход включал в себя предварительный скрининг с помощью анализатора HB&L UroQuattro Light с последующим посевом на чашки Петри только положительных, по результатам скрининга, образцов. Второй подход повторял обычно используемый алгоритм без стадии предварительного скрининга.

Как хорошо известно, продолжительность труда оператора при бактериологическом исследовании любого вида материала зависит от результата посева (положительный или отрицательный). Другой переменной является необходимость выполнить биохимическую идентификацию микроорганизма в зависимости от морфологии и окраски колоний, выросших на твердых и (или) жидких средах. Таким образом, затраченное время необходимо было определять для каждого из диагностических алгоритмов (отрицательный при посеве, положительный при посеве с идентификацией). Получены следующие данные: общая информация о выполненных анализах, тип результата (положительный или отрицательный) и необходимость (или нет) идентификации культур микроорганизмов, полученных в лаборатории в указанный период (без оценки вероятности контаминации исследованного материала). Это позволило получить реальную оценку времени, затрачиваемого персоналом для выполнения каждого типа исследования. На этом этапе становится легче пересчитать затраченное время в стоимость персонала и, добавив к этому стоимость различных реагентов и используемых материалов, получить стоимость для каждого вида исследования, существенно экономия средства и время в сравнении с общепринятой методикой.

Основной же вывод из настоящего сравнения состоит в том, что новый ускоренный метод исследования в бактериологии может применяться для обеспечения врачей достоверными результатами за несколько часов, что часто имеет жизненно важное значение для подтверждения или изменения лечения пациентов антибактериальными препаратами, особенно у послеоперационных или реанимационных пациентов.

Особую важность представляет возможность раннего выявления микробной флоры, она позволяет выполнить корректирующие мероприятия, с точки зрения эпидемиологической составляющей, что, в свою очередь, потенциально сократит риск возникновения штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам.

В конечном счете такая оптимизация приводит к повышению выживаемости и сокращению продолжительности пребывания пациента в стационаре.

Список литературы / References

1. A new rapid method for direct antimicrobial susceptibility testing of bacteria from positive blood cultures Simona Barnini, Veronica Bruccheri, Paola Morici, Emilia Ghelardi, Walter Florio and Antonella Lupetti; Barnini, et al. BMC Microbiology. (2016) 16: 185. DOI: 10.1186/s12866-016-0805-5.
2. Karem Athamna, Albira Zbriger, Tamar Shoshani, Elias Tannous, Kamal Amarny, and Sarit Freimann. Быстрое автоматическое обнаружение инфекций мочевыводящих путей регулирует потребление антибиотиков в отделении акушерства и гинекологии. Microbiology laboratory and Pharmacy at Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel 38100. Karem Athamna, Albira Zbriger, Tamar Shoshani, Elias Tannous, Kamal Amarny, and Sarit Freimann. Rapid automatic detection of urinary tract infections regulates antibiotic consumption in the obstetrics and gynecology department. Microbiology laboratory and Pharmacy at Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel 38100.
3. Боронина Л. Г., Блинова С. М., Кукушкина М. П., Устюгова С. С., Панова С. А. Ускоренные методы диагностики инфекций мочевыводящей системы у детей. Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. Boronina L. G., Blinova S. M., Kukushkina M. P., Ustyugova S. S., Panova S. A. Accelerated methods of diagnosing urinary tract infections in children. Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.
4. S. Lillo, S. Masi, M. Salvadori, R. Schiatti. Применение технологии светорассеяния для бактериологического посева спинномозговой жидкости послеоперационных больных гидроцефалией и онкологических больных. Сокращение времени получения результата и клинический исход (Клиническая лаборатория больницы Meyer, Флоренция, Италия). S. Lillo, S. Masi, M. Salvadori, R. Schiatti. Application of light scattering technology for bacteriological inoculation of cerebrospinal fluid in postoperative

patients with hydrocephalus and cancer patients. Shorter time to result and clinical outcome (Meyer Hospital Clinical Laboratory, Florence, Italy).

5. C. Fontana, M. Favaro, M. C. Bossa, S. Minelli, A. Altieri, M. Pelliccioni, F. Falcione, L. Di Traglia, O. Cicchetti, C. Favalli. Улучшенная диагностика инфекций кровяного русла, ассоциированных с центральными венозными катетерами, благодаря использованию системы HB&L UROQUATRO™.
6. Cavallo MR, Carpi D, Peyronel E, et al. Alfred60 – HB&L automatic instrument for the urine culture evaluation: managerial aspects. Poster 22 National Conference SIMeL, Rimini 28–31 October 2008.
7. Trautner BW. Management of catheter-associated urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2010; 76–82.
8. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. (2009) Improving diagnosis of central venous catheter.
9. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Sánchez-Conde M, Pérez MJ, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Rodríguez-Créixems M. (2005). A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. Clin Infect Dis 40: 1096–1100.
10. Fontana C, Favaro M, Minelli S, Bossa MC, Altieri A, Favalli C (2009) A novel culturing system for fluid samples. Med Sci Monit 15: BR 55–BR 60.
11. Josep Darbà, Alicia Marsà. Chronic kidney disease in Spain: analysis of patient characteristics, incidence and direct medical costs (2011–2017). J Med Econ – 2020 Dec; 23 (12): 1623–1629. DOI: 10.1080/13696998.2020.1830782. Epub 2020 Oct 27.
12. Ahmed Babiker, Lloyd G Clarke, Melissa Saul, Julie A Gealey, Cornelius J Clancy, M Hong Nguyen, Ryan K Shields. Changing epidemiology and decreased mortality associated with Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from 2000–2017. Clin Infect Dis. 2020 Sep 29; ciaa 1464. DOI: 10.1093/cid/ciaa1464. Online ahead of print.
13. Vessilina Kroumova, Elisa Gobbato, Elisa Basso, Luca Mucedola, Tommaso Giani and Giacomo Fortina. Direct identification of bacteria in blood culture by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: a new methodological approach. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2011, 25, 2247–2249 (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/rcm.5113.
14. J Barenfanger, C Drake, G Kacich. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. J Clin Microbiol. 1999 May; 37 (5): 1415–8. DOI: 10.1128/JCM.37.5.1415–1418.1999.
15. Carlos Escobar, Beatriz Palacios, Unai Aranda, Margarita Capel, Antoni Sicras, Aram Sicras, Antonio Hormigo, Roberto Alcázar, Nicolás Manito & Manuel Botana. Costs and healthcare utilisation of patients with chronic kidney disease in Spain. BMC Health Services Research volume 21, Article number: 536 (2021).
16. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). МКБ 10: T80.2/T82.7/R65.0/R65.1. Prevention of catheter-associated bloodstream infections and care of a central venous catheter (CVC). ICD 10: T80.2/T82.7/R65.0/R65.1.

Статья поступила / Received 20.01.21

Получена после рецензирования / Revised 10.02.21

Принята к публикации / Accepted 15.02.21

Сведения об авторах

Кормилицына Виктория Георгиевна, лаборант-исследователь отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹. ORCID: 0000-0002-6475-3904

Залетаева Вiorika Константиновна, фельдшер-лаборант лаборатории бактериологии отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹. ORCID: 0000-0003-3082-0483

Шарапченко Софья Олеговна, м.н.с. отдела регуляторных механизмов в трансплантологии¹. ORCID: 0000-0001-9295-9136

Саидгареев Ринат Шакирьянович, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, рук. отдела кардиохирургии¹

Синяк Мария Юрьевна, генеральный директор². ORCID: 0000-0002-1567-560X

Габриэлян Нина Индзоровна, д.м.н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений¹. ORCID: 0000-0003-1941-8311

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Минздрава России, Москва

²ООО «Алифакс», Москва

Автор для переписки: Габриэлян Н.И. E-mail: labgso@mail.ru

About authors

Kormilitsyna Viktoria G., laboratory researcher of Dept of Endotoxemia and Purulent-Septic Complications¹. ORCID: 0000-0002-6475-3904

Zaletaeva Viorika K., medical and laboratory assistant of Laboratory of Bacteriology in Dept of Endotoxemia and Purulent-Septic Complications¹. ORCID: 0000-0003-3082-0483

Sharapchenko Sofia O., junior researcher at Dept of Regulatory Mechanisms in Transplantation¹. ORCID: 0000-0001-9295-9136

Saidgarayev Rinat Sh., DM Sci, professor, honored doctor of the Russian Federation, head of Dept of Cardiac Surgery¹

Sinyak Maria Yu., CEO². ORCID: 0000-0002-1567-560X

Gabrielyan Nina I., DM DSc, head of Dept of Endotoxemia and Purulent-Septic Complications¹. ORCID: 0000-0003-1941-8311

¹National Research Centre for Transplantation and Artificial Organs n.a. Academician V.I. Shumakov, Moscow, Russia

²Allifax Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Gabrielyan N.I. E-mail: labgso@mail.ru

Для цитирования: Кормилицына В.Г., Залетаева В.Г., Шарапченко С.О., Саидгареев Р.Ш., Синяк М.Ю., Габриэлян Н.И. Сравнение клинической и экономической эффективности ускоренного исследования стерильности внутрисосудистых катетеров и дренажей. Медицинский алфавит. 2021; (32): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-44-47>.

For citation: Kormilitsyna V. G., Zaletaeva V. G., Sharapchenko S. O., Saidgarayev R. Sh., Sinyak M. Yu., Gabrielyan N. I. Comparison of clinical and cost effectiveness of accelerated study of sterility of intravascular catheters and drains. Medical alphabet. 2021; (32): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-44-47>.

Стандартные операционные процедуры в работе сестринского персонала как способ профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

О. А. Орлова¹⁻³, Я. С. Габоян¹, А. И. Пивкина¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В условиях современных реалий отечественного здравоохранения все больше внимания уделяется качеству оказания медицинской помощи как со стороны врачей, так и со стороны среднего медицинского персонала. Для минимизации рисков при выполнении рутинных медицинских процедур необходимо создание стандартных операционных процедур, которые должны помочь медицинским сотрудникам качественно и своевременно оказывать медицинскую помощь в условиях реальной практики. В статье предложены вариант ответа на часто встречающиеся вопросы относительно разработки стандартных операционных процедур и пример стандартной операционной процедуры по санации трахеобронхиального дерева и уходу за трахеостомой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: безопасность медицинской деятельности, деятельность медицинских сестер, качество медицинской деятельности, риск-ориентированный подход, санация трахеобронхиального дерева и уход за трахеостомой, стандартные операционные процедуры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Standard operating procedures in work of nursing staff as way to prevent infections associated with provision of medical care

О. А. Orlova¹⁻³, Ya. S. Gaboyan¹, A. I. Pivkina¹

¹National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

SUMMARY

In the conditions of modern realities of domestic healthcare, more and more attention is paid to the quality of medical care provided by both doctors and paramedical personnel. In order to minimize risks when performing routine medical procedures, it is necessary to create standard operating procedures that should help medical staff to provide high-quality and timely medical care in real practice. The article offers an answer to frequently asked questions regarding the development of standard operating procedures and an example of a standard operating procedure for the rehabilitation of the tracheobronchial tree and tracheostomy care.

KEY WORDS: safety of medical activity, activity of nurses, quality of medical activity, risk-oriented approach, rehabilitation of the tracheobronchial tree and tracheostomy care, standard operating procedures.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Список сокращений

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

НДП – нижние дыхательные пути.

СД – спонтанное дыхание.

ТБД – трахеобронхиальное дерево.

Введение

В условиях современных реалий отечественного здравоохранения все больше внимания уделяется качеству оказания медицинской помощи как со стороны врачей, так и со стороны среднего медицинского персонала.

В течение ряда лет в практику здравоохранения внедряется риск-ориентированный подход, который подразумевает под собой не только определение и выявление рисков, но и их минимизацию. Большое внимание

уделяется и эпидемиологической безопасности той или иной процедуры с целью минимизации рисков развития инфекционных осложнений и побочных явлений после проведения медицинской манипуляции [1, 2].

По результатам исследований отечественных ученых [3–5] показано, что ИСМП поражают в среднем около 10 % пациентов, находящихся в стационарах страны, составляя ежегодно не менее 2,5–3,0 миллиона внутрибольничных случаев приобретенной инфекции.

Современная концепция риск-ориентированного подхода к анализу рисков, возникающих в медицинской организации, как и в целом на любом объекте, предполагает выявление наличия угрозы причинения вреда жизни и здоровью человека, а также объекта, формирующего угрозу причинения вреда жизни и здоровью [6].

Знания, полученные медицинскими сестрами в медицинских колледжах, недостаточны для осуществления качественного выполнения манипуляций сестринского ухода. Работа медицинских сестер, особенно в отделениях высокого эпидемиологического риска (реанимационные, хирургические, акушерские, неантологические), требует быстрого принятия решений в условиях высокой психоэмоциональной напряженности, ограничения времени и большого информационного потока.

Для минимизации рисков при выполнении рутинных медицинских процедур и необходимо создание стандартных операционных процедур, которые должны помочь медицинским сотрудникам качественно и своевременно оказывать медицинскую помощь в условиях реальной практики.

СОП являются важным элементом в подходе надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Это обусловлено целью GCP – добиться наибольшей достоверности получаемой информации путем унификации и формализации процедур при обязательном соблюдении интересов пациента как субъекта, получающего медицинскую помощь [7].

В соответствии с требованиями СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», вступившими в действие с 01 сентября 2021 года, в медицинской организации (МО) должны быть разработаны стандарты операционных процедур, в которых, с учетом условий и возможностей медицинских организаций, особенностей клинических отделений, предусматриваются основные требования (стандарт) проводимых манипуляций с позиций эпидемиологической безопасности и критериев оценки качества медицинской помощи.

Несмотря на большое количество медицинских документов, научных статей [6–12], определяющих регламент проведения той или иной процедуры для медицинских сестер, многие из них или недостаточно подробно описывают саму технику манипуляции, или неприменимы в определенном медицинском учреждении в силу особенностей медицинского процесса.

В настоящей статье мы предлагаем наш вариант ответа на часто встречающиеся вопросы относительно разработки стандартных операционных процедур.

Что такое стандартная операционная процедура?

Стандартная операционная процедура (СОП) – документально оформленная инструкция по выполнению рабочих процедур или формализованный алгоритм выполнения действий, исполнения требований стандартов медицинской помощи [2, 7]. Стандартная операционная процедура представляет собой документ, содержащий пошаговые инструкции, которым должен следовать персонал при выполнении любой медицинской манипуляции (лечебной, диагностической, санитарно-эпидемической,

профилактической и пр.). Стандартные операционные процедуры позволяют унифицировать процесс независимо от того, кем он будет выполняться, стандартизировать методику и обеспечить высокую точность, воспроизводимость и согласованность в работе медицинского персонала. От того, насколько грамотно будет составлен данный документ, насколько полно будут учтены в нем все нюансы проведения той или иной медицинской манипуляции, зависит качество выполненной работы. При этом не важно, какую сферу деятельности данная методика охватывает, стандартизация необходима в любом процессе – начиная от уборки помещения и заканчивая комплексом сложнейших диагностических мероприятий с применением высокотехнологичного оборудования [13].

Для чего нужна СОП?

В целом СОП необходима для унификации выполнения каждой манипуляции, то есть упорядочения тех или иных производимых последовательно действий для получения конкретного результата.

Для того чтобы данные действия осуществлялись в определенном порядке всеми медицинскими работниками, необходимо зафиксировать их документально. Данный документ и будет СОПом.

СОП необходима руководителю медицинской организации, чтобы понять, что конкретно необходимо для оказания качественной медицинской помощи.

Медицинскому персоналу СОП необходима, чтобы понимать, что и как нужно делать, чтобы провести манипуляцию с соблюдением всех требований и не допускать дефектов.

Аудиторам (как внешним, так и внутренним) СОП нужна для понимания технологии процесса и определения дефектов при проведении той или иной процедуры.

СОП – это что-то новое?

В п. 12.6. гл. 1. СанПиН 2.1.3.2630–10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» еще в 2010 году утверждалось, что «алгоритмы/стандарты всех эпидемиологически значимых лечебных и диагностических манипуляций должны включать в себя рекомендуемые средства и способы обработки рук при выполнении соответствующих манипуляций», что подразумевало наличие данных алгоритмов/стандартов в МО.

Почему не может быть одинаковых СОП в разных МО?

Стандарты тех или иных манипуляций подробно описаны в различных руководствах и рекомендациях. Они подробно объясняют, что необходимо делать, чтобы получить результат.

СОП же определяет, как реализовывать требования стандарта в конкретной МО, то есть как сделать ту или иную манипуляцию исходя из оснащения и особенностей конкретной МО.

Как написать СОП и избежать при этом ошибок?

Для того чтобы СОП обладала жизнеспособностью и реально использовалась в работе медицинскими сотрудниками, необходимо соблюдать определенную последовательность при ее подготовке:

- посмотреть, как выполняется данная манипуляция медицинскими сотрудниками в настоящее время;
- оценить ее эффективность, целесообразность, эргономичность и безопасность;
- написать выполнение манипуляции в виде алгоритма, с учетом коррекции выявленных дефектов, обсудив их с непосредственными исполнителями;
- писать СОП необходимо в повелительном наклонении, не допуская рассуждений;
- вся информация в СОП должна быть изложена кратко, понятно и не допускать двойных толкований;
- лучше дополнительно визуализировать информацию, то есть подкреплять конечные моменты фотографиями, как это должно выглядеть;
- проработать разработанный СОП в Пилотных отделениях (на Пилотных группах пациентов), предложить выполнить его вновь принятым сотрудникам, отметить недостатки, внести коррективы;
- согласовать СОП у экспертов по направлениям медицинской деятельности и у эпидемиолога для оценки эпидемиологической безопасности;
- утвердить руководителем;
- продемонстрировать персоналу;
- обучить каждого заинтересованного медицинского работника, а не положить в папку;
- актуализировать СОП при внесении изменений в технологию и оснащение, делая отметки о дате и сути изменений;
- систематически контролировать медицинский персонал по выполнению СОПа.

Структура СОП

- титульный лист (название СОП, ФИО того, кто утвердил, кто согласовал, кто разработал, срок действия СОП);
- содержание – необходимо в том случае, если СОП обширная, чтобы обеспечить удобство быстрого поиска нужной информации и навигации по документу;
- цель конкретной СОП;
- общие сведения, касающиеся данной манипуляции;
- персонал и ответственность за выполнение СОП и контроль выполнения;
- ссылка на нормативный документ;
- необходимое оборудование и оснащение;
- алгоритм выполнения;
- список сокращений;
- приложения (образцы бланков, журналов и пр.);
- распределение данной СОП.

Кто должен писать СОП?

Для того чтобы СОП отражала все необходимые последовательности действий, была понятна медицинским работникам и выполняема, готовить СОП должны не эпидемиолог, главная медицинская сестра, эксперты, а непосредственно те сотрудники, которые будут выполнять его ежедневно.

Роль главной медицинской сестры при написании СОП заключается в структурировании предложенного алгоритма, определении цели, коррекции технических и технологических дефектов.

Роль экспертов заключается в проверке соответствия данной СОП стандартам оказания медицинской помощи.

Роль эпидемиолога заключается в оценке СОП соответствии требованиям эпидемиологической безопасности.

Какие СОП должны быть в МО?

В каждой МО СОП должны быть разработаны, исходя из видов медицинской деятельности, на все эпидемиологически значимые манипуляции.

Пример СОП для отделения анестезиологии-реанимации

Как неоднократно отмечалось отечественными и зарубежными исследователями [4, 14] инфекции нижних дыхательных путей являются одной из самых частых форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

С целью профилактики колонизации нижних дыхательных путей микроорганизмами и предупреждения развития трахеобронхитов и пневмоний нами разработана стандартная операционная процедура «Инструкция по санации трахеобронхиального дерева и уходу за трахеостомой», которая поможет качественно выполнять манипуляцию сестринского ухода и соответственно уменьшить риск развития инфекционных осложнений.

1. Цель

Повышение качества оказания медицинской помощи и уменьшение количества осложнений, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с искусственными дыхательными путями.

2. Персонал и ответственность

Организация и контроль исполнения требований данной инструкции возлагается на руководителей структурных подразделений, старших медицинских сестер.

Ответственность за исполнение СОП несут сотрудники, непосредственно участвующие в санации трахеобронхиального дерева (ТБД) и уходе за трахеостомой.

3. Общие сведения

В данной инструкции изложены основные требования по профилактике инфекций нижних дыхательных путей, алгоритмы санации ТБД и ухода за трахеостомой.

Своевременная санация ТБД является непременным условием поддержания проходимости дыхательных путей. Санация не должна быть рутинной процедурой, а должна осуществляться только по показаниям.

4. Общие требования к санации ТБД и уходу за трахеостомой

4.1 При использовании открытых систем для аспирации секрета дыхательных путей следует применять стерильные санационные катетеры однократного применения с использованием одного катетера для одной санации. Повторное использование санационных катетеров и закрытых систем (кроме применения у одного пациента в течение срока их использования) запрещается.

4.2 У пациентов с прогнозируемой длительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 48 часов, с целью уменьшения контаминации предметов окружения пациента и риска экзогенного инфицирования

нижних дыхательных путей, необходимо отдавать предпочтение закрытым системам для санации. Длительность использования закрытой системы для санации трахеи у одного пациента определяется инструкцией производителя.

4.3 Для проведения санации трахеобронхиального дерева у каждого пациента используется индивидуальная вакуум-система.

4.4 С целью профилактики перекрестного инфицирования запрещается использовать одну и ту же вакуумную систему для санации ТБД у нескольких больных. Емкость вакуум-отсоса необходимо опорожнять и дезинфицировать по мере наполнения, но не реже раза в смену. Приоритетными для выбора являются емкости для сбора секретов дыхательных путей однократного применения.

4.5 Расходные материалы, соприкасающиеся с дыхательными путями больного (эндотрахеальные трубки, трахеостомические канюли, катетеры для аспирации секрета ТБД) должны быть стерильны.

4.6 Показания для проведения санации ТБД:

- видимые выделения в просвете интубационной трубки;
- влажные хрипы над трахеей, которые слышно на расстоянии или при аускультации;
- ухудшение кислородного насыщения крови (снижение сатурации);
- спонтанный кашель у пациента с искусственными дыхательными путями;
- необходимость получения мокроты для исследования;
- повышение пикового давления в дыхательных путях, измеряемого на аппарате ИВЛ.

4.7 Важно при всех манипуляциях с искусственными дыхательными путями пациента:

- проводить постоянную аспирацию содержимого из надманжеточного пространства (если позволяет конструкция трубки) в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении;
- головной конец кровати должен быть поднят большую часть суток (при отсутствии противопоказаний) на 30 градусов.

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	Стандартная операционная процедура	Номер: Листов: №
Название: «Инструкция по санации трахеобронхиального дерева и уходу за трахеостомой»		Подразделения: стационар
Действует с:	Вводится: впервые	Пересмотр: требует по мере изменения нормативной документации
Составили: - главная медицинская сестра дирекции - главная медицинская сестра стационара - старшая медицинская сестра отделения анестезиологии- реанимации стационара	УТВЕРДИЛ: главная медицинская сестра дирекции ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «___» _____ 2021	
СОГЛАСОВАНО: Главный врач стационара _____ Начальник управления контроля качества и безопасности медицинской деятельности _____ Начальник отдела эпидемиологии – врач-эпидемиолог _____		

4.8 Уход за трахеостомой должен осуществляться не реже раза в сутки или чаще в случае загрязнения повязки.

5. Необходимое оснащение

5.1 Для проведения санации:

5.1.1 Вакуум-аспиратор.

5.1.2 Источник кислорода с магистралью для ингаляции, если больной на спонтанном дыхании (СД).

5.1.3 Стерильные санационные катетеры диаметром не более 1/2 внутреннего диаметра интубационной трубки для открытой санации и санационные системы для закрытой санации.

5.1.4 Угловой коннектор с каналом для открытой санации.

5.1.5 Стерильный 0,9%-ный раствор натрия хлорида.

5.1.6 Шприц 20 мл.

5.1.7 Нестерильные перчатки – две пары.

5.1.8 Стерильная пленка.

5.1.9 Маска, халат, шапочка, защитные очки.

5.1.10 Спиртовой антисептик – спрей.

5.1.11 Пульсоксиметр.

5.1.12 Емкость для отходов класса Б.

5.2 Для ухода за трахеостомой:

5.2.1 Манипуляционный столик.

5.2.2 Стерильные салфетки.

5.2.3 Стерильный металлический лоток.

5.2.4 Стерильный зажим.

5.2.5 Стерильные ножницы.

5.2.6 Нестерильные перчатки.

5.2.7 Маска, халат, шапочка, защитные очки.

5.2.8 Кожный антисептик.

5.2.9 Емкость для отходов класса Б.

6. Алгоритм санации ТБД открытым способом

6.1 Надеть шапочку, маску, очки, халат.

6.2 Провести гигиеническую обработку рук.

6.3 Приготовить все необходимое.

6.4 Представиться пациенту. Идентифицировать пациента. Объяснить цель и ход предстоящей процедуры. По возможности убедиться в наличии согласия пациента на проведение процедуры.



Рисунок 1. Аспирация содержимого полости рта.

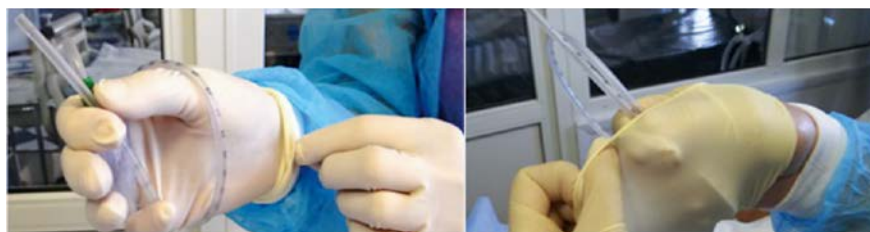


Рисунок 2. Утилизация санационного катетера.

- 6.5 Обработать руки, надеть нестерильные перчатки.
- 6.6 Обработать контур ИВЛ в месте соединения с интубационной или трахеостомической трубкой спреем с антисептиком.
- 6.7 Между интубационной трубкой и контуром ИВЛ подсоединить угловой коннектор (может находиться в составе контура постоянно) со специальным каналом для санационного катетера.
- 6.8 Освободить коннектор катетера от индивидуальной упаковки и подсоединить к трубке отсоса, включить вакуум.
- 6.9 Провести аспирацию содержимого полости рта (рис. 1).
- 6.9.1 Обернуть катетер вокруг рабочей руки, снять перчатки и вместе с катетером сбросить в емкость для медицинских отходов класса Б (рис. 2).
- 6.9.2 Провести гигиеническую обработку рук антисептиком. Надеть новую пару нестерильных перчаток.
- 6.9.3 Обработать угловой коннектор спреем с антисептиком.
- 6.9.4 Новый санационный катетер подсоединить к трубке отсоса.
- 6.9.5 В одну руку взять стерильный катетер, другой открыть отверстие в коннекторе и придерживать трубку.
- 6.9.6 Провести аспирацию содержимого ТБД (рис. 3).

ВВ! Глубина заведения санационного катетера не должна значительно превышать длину интубационной или трахеостомической трубки, то есть необходимо избегать заведения катетера до упора.

- 6.10 Время одной санации равно времени нахождения катетера в просвете трубки с включенной аспирацией. Это время не должно превышать 10–15 секунд.



Рисунок 4. Подсоединение коннектора закрытой аспирационной системы к трубке вакуум-аспиратора.



Рисунок 5. Промывание закрытой аспирационной системы после санации.



Рисунок 3. Аспирация содержимого ТБД с помощью одноразового санационного катетера.

- 6.11 При густой и вязкой мокроте врач может назначить инстилляцию стерильного 0,9% раствора натрия хлорида*.
- В случае назначения инстилляций, в интубационную трубку залить 5 мл стерильного 0,9%-ного раствора натрия хлорида и через несколько секунд провести аспирацию жидкости.

Примечание: * – заливка раствора не является рутинной процедурой.

- 6.12 Выключить вакуумную систему чистой (нерабочей) рукой.
- 6.13 Обернуть катетер вокруг рабочей руки, снять перчатки и вместе с катетером сбросить в емкость для медицинских отходов класса Б.

7. Алгоритм санации трахеобронхиального дерева с помощью закрытой аспирационной системы

- 7.1 Надеть шапочку, маску, очки, халат.
- 7.2 Провести гигиеническую обработку рук.
- 7.3 Приготовить все необходимое.
- 7.4 Представиться пациенту. Идентифицировать пациента. Объяснить цель и ход предстоящей процедуры. По возможности убедиться в наличии согласия пациента на проведение процедуры.
- 7.5 Обработать руки, надеть нестерильные перчатки.
- 7.6 Обработать контур ИВЛ в месте соединения с интубационной или трахеостомической трубкой спреем с антисептиком. Освободить коннектор катетера от индивидуальной упаковки и подсоединить к трубке отсоса, включить вакуум (рис. 4).
- 7.7 Провести аспирацию содержимого полости рта (рис. 5).
- 7.8 Обернуть катетер вокруг рабочей руки, снять перчатки и вместе с катетером сбросить в емкость для медицинских отходов класса Б (рис. 6).



Рисунок 6. Постоянная аспирация содержимого надманжеточного пространства.



Рисунок 7. Коннектор закрытой аспирационной системы в закрытом состоянии.

7.9 Провести гигиеническую обработку рук антисептиком. Надеть новую пару нестерильных перчаток.

7.10 Открыть коннектор санационной системы и подсоединить к трубке вакуум-аспиратора, включить вакуум (рис. 4).

7.11 Провести аспирацию содержимого ТБД. Глубина заведения санационного катетера не должна значительно превышать длину интубационной трубки, то есть избегать заведения катетера до упора.

7.12 Время одной санации равно времени нахождения катетера в просвете трубки с включенной аспирацией и не должно превышать 10–15 с.

7.13 При густой и вязкой мокроте врач может назначить инстилляцию стерильного 0,9%-ного раствора натрия хлорида*.

- В случае назначения инстилляций, в интубационную трубку залить 5 мл стерильного 0,9%-ного раствора натрия хлорида и через несколько секунд провести аспирацию жидкости.

Примечание: * – заливка раствора не является рутинной процедурой.

7.14 Промыть систему через специальный порт при помощи шприца стерильным 0,9%-ным раствором натрия хлорида (рис. 5).

7.15 После завершения санации ТБД и промывания катетера отсоединить трубку отсоса от системы и присоединить ее к каналу для надманжеточной аспирации (если позволяет конструкция трубки) (рис. 6).

7.16 Закрыть коннектор системы специальной крышкой (рис. 7).

7.17 Сбросить использованный расходный материал в отходы класса Б.

7.18 Снять перчатки, поместить в отходы класса Б, обработать руки кожным антисептиком.



Рисунок 8. Закрытая аспирационная система на стерильной упаковке.



Рисунок 9. Установка закрытой аспирационной системы в контур ИВЛ.



8. Алгоритм смены закрытой аспирационной системы

8.1 Надеть шапочку, маску, очки, халат.

8.2 Провести гигиеническую обработку рук.

8.3 Приготовить все необходимое.

8.4 Представиться пациенту. Идентифицировать пациента. Объяснить цель и ход предстоящей процедуры. По возможности убедиться в наличии согласия пациента на проведение процедуры.

8.5 Провести дезинфекцию наружной поверхности дыхательного контура спиртосодержащим антисептиком.

8.6 Раскрыть закрытую аспирационную систему таким образом, чтобы она осталась лежать на упаковке (рис. 8).

8.7 На стерильной упаковке присоединить к системе гофрированный переходник и теплообменник.

8.8 Приклеить маркировку с соответствующим днем недели.

8.9 Установить закрытую аспирационную систему вместе с гофрированным переходником и теплообменником между коннектором интубационной трубки и тройником аппарата ИВЛ (рис. 9).

8.10 Замену закрытой аспирационной системы проводить каждые 72 часа или как рекомендует инструкция производителя.

8.11 Поместить использованный расходный материал в отходы класса Б.

8.12 Снять перчатки, поместить в отходы класса Б, обработать руки гигиеническим способом.

9. Алгоритм ухода за трахеостомой

9.1 Надеть шапочку, маску, очки, халат.

9.2 Провести гигиеническую обработку рук.

9.3 Приготовить все необходимое.

9.4 Представиться пациенту. Идентифицировать пациента. Объяснить цель и ход предстоящей процедуры. Убедиться в наличии согласия пациента на проведение процедуры.

9.5 Выложить в стерильный лоток зажим, ножницы, стерильные салфетки.

9.6 Приготовить вязки из бинта (если нет специальных) 2 шт. по 60 см каждая (рис. 10).



Рисунок 10. Все необходимое для перевязки трахеостомы.



Рисунок 11. Обработка кожи вокруг трахеостомы.



Рисунок 12. Расположение вязки над ушком составляет 1/3, под ушком – 2/3 длины.



Рисунок 13. Вязки под шеей крест накрест.



Рисунок 14. Фиксация трахеостомы на бантик с одной стороны.



Рисунок 15. Фиксация трахеостомы на бантик с противоположной стороны.

- 9.7 Удалить старые салфетки с трахеостомической раны, сбросить в емкость для отходов класса Б.
- 9.8 Снять перчатки, сбросить в отходы класса Б, обработать руки гигиеническим способом. Надеть нестерильные перчатки.
- 9.9 Взять тупфер, сделанный из зажима и салфеток. Смочить его кожным антисептиком и обработать кожу вокруг трахеостомы (рис. 11).

- 9.10 С помощью ножниц сделать надрез на салфетках по типу «штанишек» и подложить под фиксирующий щиток трахеостомической канюли.
- 9.11 При необходимости поменять вязки из бинта или специальную фиксирующую повязку.
 - 9.11.1 Развязать старые вязки поочередно с двух сторон трахеостомы. Удалить их и сбросить с отходы класса Б.
 - 9.11.2 Придерживая одной рукой трахеостомическую канюлю, другой взять со столика одну приготовленную вязку, один конец которой продеть в ушко трахеостомы таким образом, чтобы конец вязки над ушком составлял 1/3 длины, а под ушком – 2/3 длины вязки. Аналогично выполнить с другой стороны (рис. 12).
 - 9.11.3 Длинные концы пропустить под шеей на противоположную сторону крест накрест (рис. 13).
 - 9.11.4 Завязать концы вязок с одной стороны на бантик (рис. 14).
 - 9.11.5 Затем завязать с другой стороны на бантик таким образом, чтобы под вязки свободно заходили два пальца кисти (указательный и средний) (рис. 15).
 - 9.11.6 Снять перчатки, сбросить в отходы класса Б, обработать руки гигиеническим способом.

10. Нормативная база

- 10.1 Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
- 10.2 Методические указания 3.5.1.3674–20 «Обеззараживание рук медицинских работников и кожных покровов пациентов при оказании медицинской помощи».
- 10.3 Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии выполнения простых медицинских услуг. Манипуляции сестринского ухода. ГОСТ Р 52623.3–2015.
- 10.4 Мухина С. А., Тарновская И. И. Практическое руководство к предмету «Основы сестринского дела». Учебник. 2002. гл. 11. С. 138–143.

Закключение

Таким образом, СОП позволяют минимизировать риски медицинской организации благодаря четко задокументированным процессам проведения различных манипуляций и быстрому обучению медицинского персонала по единым технологиям.

Список литературы / References

- Орлова О. А., Тутельян А. В., Замятин М. Н., Акимкин В. Г. Эпидемиологическая диагностика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2019; 32 (2): 5–10.
Orlova O. A., Tutelyan A. V., Zamyatin M. N., Akimkin V. G. Epidemiological diagnostics of infections associated with the provision of medical care at the present stage. Medical Alphabet. Epidemiology and Hygiene. 2019; 32 (2): 5–10.
- Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (поликлинике). М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы», 2017. 121 с.
Proposals (practical recommendations) on the organization of internal quality control and safety of medical activities in a medical organization (polyclinic). Moscow: Federal Service for Surveillance in Healthcare, Federal State Budgetary Institution Center for Monitoring and Clinical and Economic Expertise. 2017, 121 p.
- Акимкин В. Г., Тутельян А. В., Брусина Е. Б. Актуальные направления научных исследований в области неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 2: 40–44.
Akimkin V. G., Tutelyan A. V., Brusina E. B. Actual directions of research in the field of nonspecific prevention of infections associated with the provision of medical care. Epidemiology and Infectious Diseases. 2014; 2: 40–44.
- Головерова Ю. А., Марьян Г. Г., Шабалина С. В., Тутельян А. В., Орлова О. А., Акимкин В. Г. Уровень заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях высокого эпидемиологического риска инфицирования. Инфекционные болезни. 2019; 17 (3): 69–73.
Goloverova Yu. A., Maryan G. G., Shabalina S. V., Tutelyan A. V., Orlova O. A., Akimkin V. G. The incidence of infections associated with the provision of medical care in departments with a high epidemiological risk of infection. Infectious Diseases. 2019; 17 (3): 69–73.
- Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б., Басин Е. Е., Елисеева Е. В., Ковеленов С. В., Портнягина У. С., Рог А. А., Руднов В. А., Барканова О. Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016; 61 (5–6): 32–42.
Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B., Basin E. E., Eliseeva E. V., Kovelenev S. V., Portnyagina U. S., Rog A. A., Rudnov V. A., Barkanova O. N. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian hospitals: a study by ERGINI. Antibiotics and Chemotherapy. 2016; 61 (5–6): 32–42.
- Шестопалова Т. Н., Гололобова Т. В. Использование стандартных операционных процедур как одно из направлений обеспечения безопасности медицинской деятельности. Анализ риска здоровью. 2018; 2: 129–137.
Shestopalova T. N., Gololobova T. V. The use of standard operating procedures as one of the areas of ensuring the safety of medical activities. Health Risk Analysis. 2018; 2: 129–137.
- Вялков А. И., Воробьев П. А., Сура М. В., Авксентьева М. В. Стандартные операционные процедуры (СОПы) как один из элементов управления качеством медицинской помощи. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005; 7: 3–6.
Vyalkov A. I., Vorobiev P. A., Sura M. V., Avksentyeva M. V. Standard operating procedures (SOPs) as one of the elements of quality management of medical care. Problems of Standardization in Healthcare. 2005; 7: 3–6.
- Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2010. 106 п. 7.
The World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2010. 106 p. 7.
- Утвержденные стандарты медицинской помощи [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-utverzdennies-tandartmedicinskoipomoshi/visual> (дата обращения: 25.04.2018).
Approved standards of medical care [Electronic resource]. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-utverzdennies-tandartmedicinskoipomoshi/visual> (date of access: 25.04.2018).
- Niebel P., Wulf H. Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie – Teil 4: SOP zur perioperativen Anaphylaxie. AINS – Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie. 2013; 230–232.
- Sathyanarayana Rao T. S., Radhakrishnan R., Andrade Ch. Standard operating procedures for clinical practice. Indian. J. Psychiatry. 2011; 53 (1): 1–3.
- Infection Prevention and Control Assurance – Standard Operating Procedure 7 (IPC SOP 7). Decontamination (Cleaning, Disinfection and Sterilisation). 2015, 20 p.
- Климов В. А. Стандартные операционные процедуры. Главный врач. 2019; 5: 46.
Klimov V. A. Standard Operating Procedures. Chief Physician. 2019; 5: 46.
- Rosenthal V. D., Bat-Erdene I., Gupta D., Belkebir S., Rajhans P., Zand F. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010–2015: Device-associated module. American journal of infection control. 2016; 44 (12): 1495–1504.

Статья поступила / Received 28.10.21

Получена после рецензирования / Revised 15.11.21

Принята к публикации / Accepted 20.11.21

Сведения об авторах

Орлова Оксана Анатольевна, д.м.н.; начальник отдела – врач-эпидемиолог отдела эпидемиологии¹; в.н.с. лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи²; с.н.с. лаборатории оппортунистических инфекций³. E-mail: oksana_orlova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6701-1252

Габоян Яна Сергеевна, к.м.н., гл. медицинская сестра дирекции¹. E-mail: gaboyanys@pirogov-center.ru. ORCID: 0000-0003-3143-6483

Пивкина Александра Ивановна, гл. медицинская сестра стационара¹. E-mail: pivkinaai@pirogov-center.ru. ORCID: 0000-0002-7940-3587

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Орлова Оксана Анатольевна. E-mail: oksana_orlova@bk.ru

Для цитирования: Орлова О. А., Габоян Я. С., Пивкина А. И. Стандартные операционные процедуры в работе сестринского персонала как способ профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Медицинский алфавит. 2021; (32): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-48-55>.

About authors

Orlova Oksana A., DM Sci; head of Dept – epidemiologist of Epidemiology Dept¹; leading researcher at Laboratory for Infections Associated with Provision of Health Care²; senior researcher at Laboratory for Opportunistic Infections³. E-mail: oksana_orlova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6701-1252

Gaboyan Yana S., PhD Med, chief nurse of Directorate¹. E-mail: gaboyanys@pirogov-center.ru. ORCID: 0000-0003-3143-6483

Pivkina Aleksandra I., chief nurse of Hospital¹. E-mail: pivkinaai@pirogov-center.ru. ORCID: 0000-0002-7940-3587

¹National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Oksana A. E-mail: oksana_orlova@bk.ru

For citation: Orlova O. A., Gaboyan Ya. S., Pivkina A. I. Standard operating procedures in work of nursing staff as way to prevent infections associated with provision of medical care. Medical alphabet. 2021; (32):48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-48-55>.

Ассоциация индустрии товаров для здоровья и Национальная фармацевтическая палата подписали меморандум о взаимопонимании

9 декабря Ассоциация индустрии товаров для здоровья и Союз «Национальная фармацевтическая палата» подписали меморандум о взаимопонимании. Подписи под документом поставили Елена Неволлина, исполнительный директор ассоциации, и Александр Апазов, президент палаты. Этим шагом стороны зафиксировали готовность объединять усилия для реализации инициатив, способствующих формированию культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью и повышению качества и продолжительности жизни российских граждан.

АИТЗ и НФП намерены совместно продвигать индивидуальную, социальную и экономическую ценность ответственного отношения к своему здоровью, проводить мероприятия по повышению уровня базовой медицинской грамотности населения, а также содействовать повышению доступности качественных товаров для здоровья в России через совершенствование законодательной базы

в сфере охраны здоровья населения, обращения лекарственных средств, медицинских изделий и других товаров для здоровья.

Конструктивное взаимодействие участников рынка товаров для здоровья и фармацевтического сообщества чрезвычайно важно для поддержки потребителей и пациентов, столкнувшихся в период пандемии COVID-19 с необходимостью более активно участвовать в принятии решений, касающихся их собственного здоровья. Создание условий, в которых человек имеет доступ к необходимым знаниям и инструментам системы здравоохранения для того, чтобы осознанно и благоразумно оценить риск для собственного здоровья и выбрать безопасный и эффективный вариант лечения или профилактики, полностью отвечает интересам общественного здоровья населения России и является общей задачей для государства, индустрии, специалистов здравоохранения.



Подписка на журнал 2022 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»**

Печатная версия – 500 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 350 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит.

Серия **«Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни»** – 2 выпуска в год.

Цена: 1000 руб. (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе **Издательство медицинской литературы**.

Автономная некоммерческая организация дополнительного
профессионального образования

«Академия терапии и хирургии»

Федеральное бюджетное учреждение науки
**Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского**

**I Научно-практическая конференция
с международным участием**

**21 декабря 2021 года
г. Москва**

**«Инфекции, передаваемые воздушно-капельным
путем: от самых известных до почти забытых –
актуальные вопросы диагностики, лечения
и профилактики»**

Целевая аудитория: врачи-инфекционисты, терапевты, педиатры,
врачи общей практики, пульмонологи.

Конференция пройдет в очно-заочном формате: в актовом зале
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по адресу:
г. Москва, ул. Адмирала Макарова 10, корпус 1, этаж 5 и на онлайн
платформе: <https://pruffme.com/landing/u2037532/tmp1637068067>

ЭФФЕКТИВНОЙ МЕРОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ГРИППА И ЕГО
ОСЛОЖНЕНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ ВАКЦИНАЦИЯ

Ультрикс® | Квадри | ФОРТ

РУ № ЛП-005594 ОТ 19 ИЮНЯ 2019 Г.

ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества – антигены вирусов гриппа – получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах



СОСТАВ

Первая российская вакцина для профилактики гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа, всего в одной дозе вакцины содержится 60 мкг антигенов. Без консервантов, стабилизаторов и адъювантов



РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации



ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины Ультрикс® Квадри формирует стойкий длительный иммунитет